

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. H.-B. Wuermeling

ÜBER DIE KUPFERVERTEILUNG IM MENSCHLICHEN GEHIRN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
FOLKMAR ROST
aus Nürnberg

1979

1979 № 139

Aus dem Nachlass des Professors
der Universität Erlangen-Nürnberg
Herrn Prof. Dr. med. H.-G. Vöhring

ÜBER DIE KUPFERVERTEILUNG IM MENSCHLICHEN GEHIRN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

FOUQUAY-ROST

die Münchener

1979

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. H.-B. Wuermeling

ÜBER DIE KUPFERVERTEILUNG IM MENSCHLICHEN GEHIRN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
FOLKMAR ROST
aus Nürnberg

1979

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer
Referentin: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-von Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung: 29.03.1979

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG	1
II. ANATOMISCHES, PHYSIOLOGISCHES VERHÄLTNISS DES MENSCHLICHEN VERDAUUNGSSYSTEMS	2
1. Mundhöhle	3
a) Aufbau	3
b) Beschaffenheit und Funktion der Zunge	4
c) Kiefergelenk	5
2. Speiseröhre	7
3. Verdauungsorganismus des Menschen im allgemeinen	10
a) Aufbau	10
b) Funktion	11
c) Ernährung	12
4. Verdauungsorganismus	13
a) Aufbau	13
b) Funktion	14
5. Verdauungsorganismus im Kindesalter	15
a) Aufbau	15
b) Funktion	16
III. VERDAUUNGSORGANE	17
1. Mundhöhle	18
a) Aufbau	18
b) Funktion	19
c) Ernährung	20
d) Pathologische Veränderungen	21
e) Pathologische Veränderungen	22

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. KUPFERHAUSHALT, PHYSIOLOGISCHES VORKOMMEN, PATHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN	4
1. Allgemeines	4
a) Bedarf	4
b) Resorption und Einbau in Proteine	5
c) Ausscheidung	6
2. Normalwerte	7
3. Pathologische Abweichungen von der Norm	10
a) Morbus Wilson	10
b) Primär biliäre Zirrhose	14
c) Juvenile Zirrhose	15
4. Kupfervergiftungen	17
a) chronisch	17
b) akut	18
5. Kupfervorkommen im Gehirn	25
a) Normalwerte	25
b) Pathologische Konzentrationen	33
III. PROBLEMSTELLUNG	37
IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	41
1. Methodik	41
a) Probenentnahme	41
b) Veraschung	41
c) Polarographische Kupferbestimmung	41
d) Präzisionskontrolle	42

	Seite
2. Ergebnisse - Tabellen - Diagramme	44
V. DISKUSSION	57
VI. ZUSAMMENFASSUNG	62
VII. LITERATURVERZEICHNIS	65

I. EINLEITUNG

Das Kupfer, spätlateinisch *cuprum* oder *aes cyprum* wegen der reichsten im Altertum bekannten Kupfervorkommen auf der Insel Cypern genannt, ist ein mit dem menschlichen Leben, sowohl im geschichtlichen wie auch im biologischen Sinn, eng verknüpftes Metall. Es war wohl eines der ersten Gebrauchsmetalle, die zur Herstellung von Waffen und Geräten und in Kupferverbindungen für Farben und Salben (Augensalbe) verwendet wurden. Es lassen sich Spuren menschlicher Bearbeitung bis in die jüngere Steinzeit (etwa 8000 v.Chr.) zurückverfolgen. Und bis heute hat dieses chemische Element nichts von seinem Wert verloren; es wird als Strom- und Wärmeleiter, als Zahlungsmittel, in Brauereien wegen seiner Korrosionsbeständigkeit für Braupfannen und in Verbindungen zur Schädlingsbekämpfung benutzt (BROCKHAUS, 1970). Die biologische Bedeutung des Kupfers ist seit Anfang des 19. Jahrhunderts bekannt. Es wird sowohl in pflanzlichen wie tierischen Organen, in Proteinen und im Blut nachgewiesen. Kupfer ist ein für den Lebensprozeß höherer Organismen notwendiges Spurenelement. Schwerste Stoffwechselstörungen sind die Folge, wenn die Kupferkonzentrationen von der Norm abweichen.

Das Kupfer als Metall wie als Ion wird nicht zu den giftigen Substanzen gerechnet; toxisch wirken die Kupferverbindungen zum Beispiel der Essigsäure, der Chloressigsäure und anderer Stoffe. Chronische Kupfervergiftungen werden äußerst selten beobachtet, Nahrungsmittelvergiftungen ebenfalls, da die Toxizität bei Mensch und Tier relativ gering ist und Kupfer sich in kleinsten Mengen (Grenze der Schmeckbarkeit in Wasser etwa 2 mg/l) durch Geschmack oder Nachgeschmack verrät. Akute Kupfervergiftungen nach Aufnahme größerer Mengen von

Kupferverbindungen werden häufiger beschrieben und werden meist durch Analyse von Organen und Körperflüssigkeiten nachgewiesen.

Die Organ-Kupferkonzentrationen sind zum Teil abhängig von Faktoren wie Alter, Geschlecht und Tagesrhythmus. Bei allen Prozessen, die mit Gewebeabbau einhergehen, bei Infekten, malignen Tumoren und Erkrankungen des hämopoetischen Systems, ebenso bei Schwangerschaft, Einnahme von Ovulationshemmern und erhöhter Schilddrüsentätigkeit steigt im Serum die Kupferkonzentration an. Ebenfalls höhere Werte findet man in der Leber zum Beispiel bei juveniler Zirrhose und bei Morbus Wilson. Im Blut dagegen findet man in letzterem Fall und bei Nephrosen niedrige Kupferspiegel (WÖHLER, 1963), ebenso wie beim Menkes's Kinky Hair Syndrome, einer Kupfermangelkrankheit (DANKS, 1972).

Diese Beispiele mögen genügen, um auf die Komplexizität des Gesamtkupferhaushaltes hinzuweisen. Da sich nach Kupferaufnahme die höchsten Konzentrationen dieses Spurenelements im Darm nachweisen lassen - 72 % des Kupfers werden über den Darm ausgeschieden - können nun differentialdiagnostische Schwierigkeiten auftreten, wenn der Kupfernachweis am asservierten Magen-Darminhalt nicht gelingt und sonstige Spuren oder Hinweise auf eine exogene Intoxikation fehlen (ZOBER, 1978).

Bei Vergiftungsfällen mit Kupfersalzen können unter Umständen auch die routinemäßigen Organuntersuchungen nicht genügen, weil die aus der Literatur bekannten Cu-Normalwerte untereinander ebenso erheblich differieren wie die ermittelten Werte bei tödlichen Vergiftungen. Diese Konzentrationen nämlich werden in Einzelfällen innerhalb der Norm liegend angegeben, speziell bei Leber, Urin und im Gehirn. Besonders im Gehirn scheint kein Unterschied zwischen der Kupferkon-

zentration bei Gesunden und bei Vergiftungen zu existieren (GELDMACHER - v.M., 1977).

Bei allen diesen nicht eindeutigen Fällen von tödlichen Kupfervergiftungen muß bei den differentialdiagnostischen Überlegungen an das Krankheitsbild des abdominellen Morbus Wilson gedacht werden, das eine Kupfervergiftung in allen Symptomen imitieren kann.

Ist die Diagnose eines Morbus Wilson nicht durch die Bestimmung der Serum-Kupferkonzentration oder durch die histologische Untersuchung und die Kupferbestimmung in Leberproben zu stellen, bietet sich die postmortale Kupferbestimmung im Hirngewebe an. Denn hier sind bei den Kupferspeicherkrankheiten die Kupferkonzentrationen höher als die Konzentrationen bei Kupfervergiftungen (ZOBER, 1978).

Jedoch muß hierbei berücksichtigt werden, daß die regionale Kupferverteilung im Gehirn erheblichen Schwankungen unterliegt.

II. KUPFERHAUSHALT, PHYSIOLOGISCHE VORKOMMEN, PATHOLOGISCHE ABWEICHUNGEN

1. Allgemeines

a) Bedarf

Kupfer besitzt in einem bedeutend höheren Maße als viele andere Metalle die Fähigkeit, Stoffwechselprozesse zu unterhalten. Drei wesentliche Qualitäten seien genannt: erstens reagieren Kupfer-Ionen leicht mit Aminosäuren und Proteinen und bilden stabile Chelatverbindungen mit anderen biologisch aktiven Substanzen. Zweitens ist Kupfer ein ausgezeichneter Katalysator. Drittens haben die Ionisationsformen des Kupfers mannigfaltige Eigenschaften, was in besonderem Maß für Stoffwechselfunktionen dienlich ist (FRIEDEN, 1968).

Der menschliche Körper benötigt täglich eine Kupferzufuhr von etwa 2 mg, um das Kupfergleichgewicht aufrechtzuerhalten zu können. Der Gesamtkupfergehalt beträgt 80 - 150 mg; davon entfallen auf Muskeln 65 mg, auf Knochen 23 mg und auf die Leber zum Beispiel 18 mg (EIGEN, 1966). Kupfer ist in reichem Maß in unseren Nahrungsmitteln wie Leber, Fisch, Bohnen, Nüssen und Kakao enthalten. Der Kupferbedarf ist bei normaler Ernährung gedeckt (EIGEN, 1966). Die Grenze einer beginnenden Toxizität bei einem Zuviel an Kupferzufuhr liegt für Mensch und Tier relativ hoch. In der Literatur werden Werte zwischen 300 - 5000 $\mu\text{g/g}$ pro 24 Stunden angegeben (GRUNAU, 1970). Diese Maximalwerte sind jedoch wegen der Abhängigkeit von Menge, Zeit und Zustand des aufgenommenen Kupfers und wegen der starken Beeinflussung der Darmflora nur kritisch zu akzeptieren.

b) Resorption und Einbau in Proteine

Das mit der Nahrung aufgenommene Kupfer wird vom oberen Teil des Dünndarms resorbiert. Injiziert man radioaktiv markiertes ^{64}Cu in Salzform, so läßt sich verfolgen, daß das Kupfer zuerst mit dem Serum-Albumin reagiert, schnell von dem Hauptspeicherorgan Leber aufgenommen wird und im Serum wieder erscheint in Form eines blauen Kupferproteins, nämlich des Zärukoplasmins, welches für die grünliche Verfärbung des Plasmas verantwortlich ist (FRIEDEN, 1968). Kupfer kommt im Blutplasma in zwei verschiedenen Formen vor; beim gesunden Menschen sind über 90 % des Kupfers an das Zärukoplasmin gebunden, der Rest ist locker an das Albumin angelagert. Man spricht in letzterem Fall auch von direkt reagierendem Kupfer. Zärukoplasmin dient als Kupferreservoir und fördert als Katalysator Reaktionen wie zum Beispiel die Oxydation von Eisen, weshalb es manchmal auch als Ferroxidase bezeichnet wird. Zärukoplasmin ist auch in dem roten eisenträgenden Protein Transferrin miteingebaut, welches sein Eisen den Knochenmarkszellen bringt, damit diese die roten Blutkörperchen, in denen Hämoglobin synthetisiert wird, bilden können.

Ein anderer Teil des Kupfers wird zur Synthese des in der Leber vorkommenden Proteins Hepatocuprein oder des im Gehirn gefundenen Proteins Cerebrocuprein I oder des Erythrocuprein herangezogen.

Keines der Kupferenzyme ist so interessant wie Tyrosinase, welches unter anderem die Pigmentbildung der menschlichen Haut kontrolliert. Tyrosinase katalysiert die Oxydation der Aminosäure Tyrosin und anderer Phenol-Verbindungen, um Melanin zu produzieren. Dieses ist in Haaren, Haut und Retina des Auges vorhanden. Bei Fehlen oder Inaktivität

dieses Enzyms scheint es zum Albinismus zu kommen. Überaktivität dagegen wird bei den bösartigen Melanomen beobachtet (FRIEDEN, 1968).

c) Ausscheidung

Der größte Teil des Kupfers wird über die Galle und den Darmweg ausgeschieden. Für die tägliche Ausscheidungs menge werden Werte zwischen 20 μ g und 2 mg angegeben (EIGEN, 1966).

Geringe Mengen werden durch den Urin ausgeschieden. Die Normalwerte liegen unter 30 μ g/24 Stunden. Nach einer Untersuchung von COWELL (1973) zeigen sich keine bedeutenden Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der im Urin ausgeschiedenen Kupfermenge bei normalen Erwachsenen (Tabelle 3). Es besteht aber eine Abhängigkeit von der Tageszeit und vom Härtegrad des Trinkwassers. Die Urinausscheidungswerte bei COWELL sind größer als bei anderen Autoren angegeben. Diese Tatsache wird von ihm mit dem bei den Versuchen verwendeten weichen Wasser in Zusammenhang gebracht, da dieses einen höheren Ausscheidungswert hätte (COWELL, 1973). Die über die Niere ausgeschiedene Menge repräsentiert dasjenige Kupfer, welches in der Niere vom Kupfer-Albuminkomplex dissoziiert ist.

Zäruloplasmin wird unter normalen Umständen im Urin nicht gefunden (CARTWRIGHT, 1964).

Die folgenden Tabellen 1 - 5 geben Normalwerte für Kupferkonzentrationen in Organen und Körperflüssigkeiten wieder.

2. Normalwerte

Die Kupferwerte von Plasma und Serum unterscheiden sich nach einer Untersuchung von ROSENTHAL und BLACKBURN (1974). Die Autoren haben ermittelt, daß bei normalen Probanden die Serum-Kupferwerte signifikant höher lagen als die Plasma-Kupferkonzentration. Sie untersuchten beides mit der Atomabsorptionsspektrophotometrie (ROSENTHAL, 1974). Die Ursache für die Konzentrationsunterschiede wird mit dem unterschiedlichen Volumen erklärt und zum anderen mit Hämolyse.

Sie untersuchten zuerst zwei Gruppen mit 40 und 37 Patienten, wobei von der ersteren die Serum-Kupferwerte und von der letzteren die Plasma-Kupferwerte gemessen wurden. Anschließend entnahmen sie bei 28 Patienten Blut und maßen für jeden Patienten beide Konzentrationen. Die Ergebnisse von ROSENTHAL und BLACKBURN (1974) sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Normalwerte für Kupferkonzentrationen im Serum und Plasma ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)

Anzahl d. Proben	Unters.-material	Be-reich	Kupfergehalt Mittelwert M	Standard-abweichg.
40	Serum	87-184 $\mu\text{g}/100\text{ml}$	122 $\mu\text{g}/100\text{ml}$	s = $\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$ 27
37	Plasma	74-143 $\mu\text{g}/100\text{ml}$	112 "	s = $\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$ 18
28	Serum		127 "	
	Plasma		119 "	

Die Tabelle 2 enthält Serumkupfer-Normalwerte anderer Autoren.

Tabelle 2: Normalwerte für Kupferkonzentrationen im Serum
($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)

Autor	Bereich	M	s
n.GELDMACHER(1969)	0,8-1,4 $\mu\text{g}/\text{g}$		
GOLLAN (1971)	86-152 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	111 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	$s = -16,7$
COWELL (1973)	80-124 "		
BEYER (1972)	90-150 "		
NOVOSEL(1976)	155-180 "		

Die Tabelle 3 gibt einen Überblick über die von verschiedenen Autoren gefundenen Normalwerte für Kupferkonzentrationen im Urin.

Tabelle 3: Normalwerte für Kupferkonzentrationen im Urin
($\mu\text{g}/24\text{ h}$)

Autor	Bereich	Kupfergehalt M	s
COWELL (1973)(♂)	10-106 $\mu\text{g}/24\text{ h}$	58 $\mu\text{g}/24\text{ h}$	$s = \begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix} 2$
COWELL (1973)(♀)	0- 94 "	47 "	$s = \begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix} 2$
CARTWRIGHT (1964)	5- 25 "	15 "	
SUNDERMAN (1967)	7- 34 "	18 "	
BEYER (1972)	15- 31 "	23 "	
PIRKE (1970)	9- 41 "	22 "	
ZOBER (1978)	0,01-0,11 $\mu\text{g}/\text{g}$	0,06 $\mu\text{g}/\text{g}$	
FRIED (1972)	3- 30 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	16,5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	

Die Tabelle 4 enthält Normalwerte für Kupferkonzentrationen in der Leber.

Tabelle 4: Normalwerte für Kupferkonzentrationen in der Leber ($\mu\text{g/g}$ Trockengewicht und Feuchtgewicht)

Autor	Kupferkonzentration	
EVENSON (1975)	26	$\mu\text{g/g}$ Trockengewicht
MORGAN (EVENSON, 1975)	15	" "
TODD et al. (EVENSON, 1975)	20	" "
TIPTON and COOK (1963)	25	" "
BUTT et al. (1958)	28	" "
LEESON (1967)	11,8 - 48	" "
SMALLWOOD (1968)	15	" "
BRANDT (1972)	2,5 - 17,3	$\mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht
LEESON (1967)	3,0 - 9,5	" "
TIPTON and COOK (1963)	8,9	" "
CARTWRIGHT (1964)	5,1	" "

In Tabelle 5 sind weitere Kupfer-Normalwerte angegeben.

Tabelle 5: Kupfer-Normalwerte von Körperflüssigkeiten und der Niere

Autor	Organ/Substanz	Konzentration
CARTWRIGHT (1964)	Albumin	7 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$
" (1964)	Zäculoplasmin	106 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$
GOLLAN (1971)	Magensaft	0,45 $\mu\text{g/g}$
	"	39 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$
	Speichel	29 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$
TIPTON and COOK (1963)	Niere	2,5-2,8 $\mu\text{g/g}$
CARTWRIGHT (1964)	"	1,2-3,1 $\mu\text{g/g}$

3. Pathologische Abweichungen von der Norm

Die Messung der Kupferkonzentrationen in Organen und Körperflüssigkeiten spielt eine große Rolle bei der Diagnose von Menkes' Disease, Morbus Wilson, Morbus Hodgkin, Kupfervergiftungen, juveniler Zirrhose, primär-biliäre Zirrhose und bei der Behandlung der chronischen Schizophrenie und der progredient chronischen Polyarthrititis mit D-Penicillaminen.

a) Morbus Wilson

Eine Reihe von Krankheiten ist mit einer Erhöhung oder Erniedrigung des Kupfer- und Zärluplasminspiegels verbunden.

Die hepatolentikuläre Degeneration oder auch Morbus Wilson ist mit einer Erniedrigung dieser Werte verbunden. Bei dieser Krankheit handelt es sich um eine genetisch bedingte, rezessiv vererbare Kupferstoffwechselstörung, die sich vorwiegend bei Jugendlichen manifestiert. Jedoch können heterozygote Angehörige eine ähnliche Störung des Kupferhaushaltes aufweisen, ohne klinische Symptome zu entwickeln. Die klinischen Symptome bei Morbus Wilson können einmal primär hepatischer oder ein anderes Mal primär zerebraler Art sein. Hepatische Erscheinungsbilder bestehen aus juveniler Zirrhose, manchmal mit Ikterus, Aszites, hämorrhagischer Diathese oder portaler Hypotonie. Zerebrale Störungen beginnen meist mit Konzentrationsschwäche, Verschlechterung der Handschrift. Weitere Symptome sind Tremor, Sprach- und Gangstörungen. Dies geht mit einer doppelseitigen Erweichung und Degeneration der Basalganglien des Gehirns und meist mit einem grau-grünen Pigment-

ring an der Peripherie der Kornea einher (KAYSER-FLEISCHER Kornearing) (SCHETTLER, 1972). Bei dieser Krankheit fehlt das Zäruloplasmin im Serum (Normalkonzentration 25 - 45 mg/100 ml Serum) wegen eines Defekts in der Synthese entweder ganz, oder es ist stark vermindert oder aber zumindest funktionsuntüchtig. Pathologisch sind Werte unter 23 mg/100 ml Serum. Das Albumin übernimmt in verstärktem Maße den Kupfertransport; man findet einen erhöhten Albumin-Kupferwert. Die weiteren Folgen sind eine Erniedrigung des Serumkupfers (unter 80 μ g/100 ml), eine verstärkte renale Aminosäuren- und Kupferausscheidung (über 100 μ g Cu/24 Std.), sowie eine toxisch wirkende Ansammlung von Kupfer in den Organen, zunächst in der Leber. Ist deren Speicherfähigkeit erschöpft, wird das Kupfer in Niere, Kornea und Gehirn abgelagert. Dies führt bei Inaktivierung vitaler Enzyme zu Nekrosen der Nervenzellen und weiter zu Gliainfiltration mit Alzheimer-Makrogliazellen in Linsenkern, Hypothalamus, Kortex und Zerebellum und in der Niere zu toxischer Tubulusschädigung (FRIED, 1972). Es werden teilweise auch normale Serumkupferwerte oder sogar durch Hämolyse bedingte erhöhte Serumkupferkonzentrationen angegeben.

Neben der klassischen Form des Morbus Wilson mit typischer Symptomatik werden auch asymptomatische Formen und ein sogenannter abdomineller Morbus Wilson beschrieben.

Ein erniedrigter Serumkupfer- und Zäruloplasminspiegel wird allgemein als Beweis bei der Diagnosestellung des Morbus Wilson herangezogen. Es zeigte sich jedoch, daß es sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit hepatolentikulärer Degeneration eine große Bandbreite

der Kupferwerte gibt, die von niedrig bis normal reicht. Aus diesem Grund ist die Beweiskraft bei der Diagnosestellung eingeschränkt, vor allem bei den asymptomatischen Fällen, wo sich letztlich die Diagnose nur auf die biochemischen Ergebnisse stützt (BIESOLD, 1972).

Niedrige Serumkupfer- und Zäruoplasminspiegel werden ebenfalls bei einer weiteren Krankheit gefunden, nämlich beim Menkes's Kinky Hair Syndrome.

DANKS et al. (1972) untersuchten in Melbourne innerhalb eines Zeitraumes von drei Jahren sieben Fälle von Menkes Disease. Sie fanden dabei in jenen Familien sieben weitere von dieser Krankheit befallene männliche Patienten. Als wichtigstes klinisches Merkmal wurde eine zu niedrige Körpertemperatur notiert, was jedoch zunächst der Aufmerksamkeit entgangen war. Weiterhin wurden bei den Patienten Veränderungen an den arteriellen Gefäßen, nämlich weitverzweigte Windungen, Brüche in der elastischen Lamina interna und Verdickungen der Intima in den Gefäßwänden gefunden. Die Autoren beobachteten bei den Patienten Wachstumsstörungen, blasse ausdruckslose Gesichtszüge, Lethargie, krampfartige Anfälle und Muskelhypertonie, schütteres Haar mit einer veränderten Haarstruktur und Schuppen.

DANKS et al. (1972) kommen zu dem Schluß, daß in diesen Fällen ein Defekt der intestinalen Kupferresorption vorliegt; denn gibt man Kupfer intravenös in therapeutischen Dosen, so wird dieses vom Zäruoplasmin an sich gebunden und steht somit dem Kupferstoffwechsel zur Verfügung.

BIESOLD und GÜNTHER (1972) erprobten ein diagnostisches Hilfsmittel, indem sie mit ^{64}Cu radioaktiv markiertes Albumin und Zäruloplasmin sowohl bei 42 Gesunden als auch bei 29 Morbus Wilson Fällen trennten und markante Unterschiede hinsichtlich der Aufnahme und Abgabe von ^{64}Cu pro Zeiteinheit feststellten.

Auch WESCH und PRZUNTEK (1975) ergriffen diese nuklearmedizinische Methode. Es wurden vor dem Versuch in vitro die Kupferkonzentrationen von 28 Leberpunktaten bei Morbus Wilson Patienten durch Neutronenaktivierungsanalyse bestimmt. Die 11 homozygoten Wilson Patienten wiesen alle außerordentlich hohe Werte auf (150 - 1500 $\mu\text{g/g}$ Trockengewicht der Leber; normal sind maximal 50 $\mu\text{g/g}$ - 100 $\mu\text{g/g}$). Die 5 heterozygoten Wilson Patienten zeigten jedoch gleiche Ergebnisse wie die von 4 Gesunden und von 8 Patienten mit gesicherter Hepatitis oder Zirrhose. Somit war keine klare Trennung der heterozygoten Fälle von anderen möglich.

Bei einem weiteren Versuch mit dieser Methode fanden die Autoren ebenfalls, daß nach Injektion ^{64}Cu in der Leber homozygoter Wilson Patienten nicht wie bei Gesunden ins Zäruloplasmin eingebaut wird; durch diese Tatsache unterscheidet sich diese Gruppe deutlich von den heterozygoten Wilson Patienten (WESCH, 1975).

b) Primär biliäre Zirrhose

Nun werden aber auch bei Leberfunktions- und Stoffwechselstörungen ähnlich hohe Kupferkonzentrationen in Organen wie beim Morbus Wilson beobachtet. HUNT et al. (1963) und WORWOOD et al. (1968) wiesen auf diese Erscheinungen bei der primär-biliären Zirrhose hin (SMALLWOOD, 1968).

Dabei handelt es sich um ein Krankheitsbild, das anfangs gekennzeichnet ist durch generalisierten Pruritus und fortschreitend durch Symptome wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Leistungsminderung und Kraftlosigkeit. In der Folge stellt sich - oft erst nach Monaten oder Jahren - ein chronischer Ikterus ein. Weitere Symptome folgen: es kommt zu Cholestase, Knochenveränderungen, vergrößerter Leber mit Leberinsuffizienz und renalen und endokrinen Funktionsstörungen (SCHETTLER, 1972).

In einer Studie über Kupferkonzentrationen bei verschiedenen Leberkrankheiten kamen SMALLWOOD et al. (1968) zu folgenden Ergebnissen: von 95 Patienten wurden Leberproben mit der Neutronenaktivierungsanalyse untersucht; die Patienten mit primär-biliärer Zirrhose und mit lang andauerndem Gallengangsverschluß zeigten Werte, die denen bei der hepatolentikulären Degeneration entsprachen.

LEESON und FOURMAN (1967) fanden bei einer an den Folgen von primär-biliärer Zirrhose gestorbenen Patientin einen auf 246 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ gestiegenen Serumkupferwert und einen außerordentlich hohen Kupferwert von nicht ans Zäruloplasmin gebundenem Kupfer, nämlich 116 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Die Kupferausscheidung betrug 348 - 484 $\mu\text{g}/24\text{ Stunden}$.

c) Juvenile Zirrhose

Auf den Zusammenhang zwischen Kupferkonzentrationen in Leber, Serum und Harn und im Gehirn weisen Untersuchungen von BUTT et al. (1958 und 1972) hin. Sie spezifizierten jedoch nicht die Gehirnregionen (Werte siehe später). Sie fanden bei Patienten mit juveniler Zirrhose und Laennec Zirrhose durch emissionsspektrographische Analysen enorme Mengen von Kupfer in der Leber. Die Konzentrationen bei juveniler Zirrhose waren wesentlich höher als bei Morbus Wilson (siehe Tabelle 6). Die Kupferwerte des Gehirns lagen innerhalb des Normbereichs (BUTT, 1958).

Die folgende Tabelle 6 gibt die Kupferkonzentrationen verschiedener Organe bei Morbus Wilson und bei Zirrhose wieder.

Tabelle 6: Kupferkonzentrationen in Organen der Morbus Wilson Patienten und an Zirrhose erkrankten Patienten

Krank- heit	Organ	Bereich	K u p f e r g e h a l t		Mittelwert	Autor
M o r b u s W i l s o n	Leber	172-855 μ g/g Trocken- gewicht	454	μ g/g	BUTT et al. (1958)	
			743	"	LEVI et al. (1967)	
			447	"	"	
			307	"	ROCHE-SICOT (1977)	
			220	"	"	
			150	"	"	
			370 $\pm$ 115	"	SMALLWOOD (1968)	
		170-2950 μ g/g		LEESON (1967)		
		172- 855 μ g/g		"		
			Feucht- gewicht	234	"	MÖLLMANN (1969)
			162	"	WÖHLER (1963)	
			159	"	"	
	Herz	24 - 47 μ g/g	Trocken- gewicht	36	"	BUTT et al. (1958)
	Plasma			47 μ g/100 ml	JUN-BI-TU (1967)	
	Serum			65	"	MEI-LING-LEU (1971)
				49	"	"
				26	"	"
				164	"	ROCHE-SICOT (1977)
				233	"	"
	Urin			280	"	"
				290	"	JUN-BI-TU (1967)
				330	"	MEI-LING-LEU (1971)
				660	"	"
				1340	"	"
				4800 μ g/24Std.	ROCHE-SICOT (1977)	
				3600	"	" _o
			1600	"	"	
	Speichel			27 μ g/100 ml		
Magensaft			34	"		
Primär biliäre Zirrhose	Leber	100-400 μ g/g Feucht- gewicht Trocken- gewicht	220	μ g/g	LEESON (1967)	
			388 $\pm$ 61	"	SMALLWOOD (1968)	
			165 μ g/100 ml	LEESON (1967)		
	Serum		255	"	"	
			246	"	"	
	Urin	348-484 μ g/ 24Std	215 μ g/24 Std.	"	"	
			269	"	"	
	Zärulo- plasmin		40 mg/100 ml	"		
Juvenile Zirrhose	Leber	390-1770 μ g/g Trocken- gewicht	924 μ g/g	BUTT et al. (1958)		

4. Kupfervergiftungen

Metallisches Kupfer ist wegen seiner Schwerlöslichkeit ungefährlich. Kupferverbindungen wie Kupferhydroxide, Kupferchloride oder Grünspan spielen toxikologisch nur eine untergeordnete Rolle (EIGEN, 1966). Kupfervergiftungen kommen meist durch Kupfersulfat und Kupferoxychlorid zustande. Kupfersulfat wird sehr häufig in Pflanzenschutzmitteln verwendet.

Gelegentlich werden schwächere Verlaufsformen von Kupferintoxikationen nach dem Genuß von Getränken aus Automaten geschildert (EIGEN, 1966). Ebenso selten sind in der Literatur Fälle von Kontamination bei Bluttransfusionen und von Komplikationen bei der Hämodialyse (BLOMFELD, 1969) beschrieben.

a) chronisch

Chronische Kupfervergiftungen können sich zum Beispiel in der Industrie durch Freiwerden von Dämpfen und ähnliches ereignen. MACDONALD (1963) (Zitat nach EIGEN) berichtet von Koreanern, die häufig an Leberzirrhosen erkrankten; als Ursache vermutet man eine chronische Kupfervergiftung, da diese Leute zum Essen und Kochen nicht selten Messinggeschirr verwendeten (EIGEN, 1966).

In Australien sind Fälle von chronischen Kupfervergiftungen bei Schafen und Schweinen bekannt, die auf Weiden und Böden mit relativ hoher Kupferkonzentration lebten.

Im Endstadium tritt bei chronischen Kupfervergiftungen Hämolyse durch Schädigung der Erythrozytenmembran auf. STERNLIEB und STEINBERG (1964) (Zitat nach SALMON) vermuten, daß chronische Kupferintoxikationen deswegen so selten sind, weil das Metall entweder unvollständig absorbiert wird oder aber schnell ausgeschieden wird (SALMON, 1971).

b) akut

Akute Kupfervergiftungen werden seit Jahrzehnten immer seltener beschrieben, da Kupfer sowohl bei akzidentellen Intoxikationen als auch bei Selbstmorden eine immer geringer werdende Rolle spielt. Die Symptome einer akuten Kupfervergiftung beginnen etwa 10 - 15 Minuten bis zu einer Stunde nach der Einnahme. Es kommt zu Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Durchfall und Bauchschmerzen; der Patient verspürt metallischen Geschmack im Mund und der diarrhöische Stuhl, Speichel und Erbrochenes zeigen grünliche oder blaue Färbung. In besonders krassen Fällen kommt es zu sporadischen Fieberschüben, Tachykardie und Koma. Ikterus kann sich manifestieren, und schließlich kommt es zu hämolytischer Anämie mit intravasculärer Hämolyse, Oligurie und Anurie.

FAZEKAS (1964) berichtet von zwei Fällen, in denen Weintrauben, die mit gelöstem Kupfersulfat berieselt waren, ungewaschen aufgenommen wurden. In ersterem Fall führte dies rund 10 Stunden nach dem Genuß des Obstes zum Tod, im zweiten Fall nach 24 Stunden. Interessant hierbei ist die Tatsache, daß im letzteren Fall auch andere Kinder gleichzeitig diese Trauben zu essen bekamen. Doch diese gesundeten nach wiederholtem Erbrechen, Durchfall und Krämpfen im Unterleib. Die eingenommenen kristallinen

Kupfersulfatmengen wurden mit etwa 572 mg beziehungsweise mit 463 mg angegeben.

Bei oraler Aufnahme beträgt die letale Kupfersulfatmenge nach Untersuchungen von HASSELT 0,4 - 0,5 g, nach SEIDEL 1 g, nach TARDIEU 2 - 3 g und nach KORBERT 10 g (FAZEKAS, 1964).

Die chemische Untersuchung der Organe in beiden Fällen ergab, daß der prozentuale Kupferüberschuß am größten in den Nieren und im Herzmuskel, am geringsten aber in der Leber war. Eine endgültige Erklärung, warum die Leber, das Organ mit der größten Speicherfähigkeit, so niedrige Kupferkonzentrationen aufwies, wurde nicht gegeben. In Anbetracht der klinischen Symptome und Sektionsdaten wurde in beiden Fällen als Todesursache der durch das Histamin hervorgerufene Schock genannt (FAZEKAS, 1964).

Die Tabelle 7 gibt die Kupferwerte in $\mu\text{g/g}$ wieder.

Tabelle 7: Kupferkonzentration in Körperflüssigkeiten und Organen der zwei durch Kupfersulfat bedingten Todesfälle ($\mu\text{g/g}$)

	1. F a l l		2. F a l l	
	Feuchtgew.	Trockengew.	Feuchtgew.	Trockengew.
	Kupfergehalt		($\mu\text{g/g}$)	
Herzmuskel	11,13	53,42	12,40	60,21
Leber	8,56	36,58	0,56	48,55
Niere	28,36	171,12	0,92	192,01
Mageninhalt	2,00		3,00	
Urin	1,40	0,14	1,84	
Dünndarminh.			2,50	0,25

CHUTTANI et al. (1965), New Delhi, berichtet über die häufige Verwendung von Kupfersulfat bei Selbstmorden in Indien (33,6 % aller Vergiftungsfälle). Die Autoren untersuchten 48 Fälle von Suizid-Versuchen und fanden die Konzentration des Serum-Gesamtkupfers, die Konzentration von freiem Kupfer im Serum sowie die Gesamtkupfer-Konzentration im Vollblut wesentlich erhöht. Obwohl der Serumkupferwert erhöht war, konnte bei diesen Patienten keine Beziehung zwischen der Serumkupferkonzentration und der Schwere der Vergiftung festgestellt werden. Es besteht jedoch eine bemerkenswerte Beziehung zwischen der Blutkupfer-Konzentration und der Schwere der Vergiftung.

Die Werte für direkt reagierendes Kupfer lagen siebenmal höher als bei normalen Menschen, wobei aber die Entnahmekzeit eine wichtige Rolle spielte. Diese Beobachtungen führten zu der Annahme, daß nach der Einnahme von Kupfersulfat das Kupfer schnell im Darm resorbiert wird und in den roten Blutkörperchen eine hohe Konzentration erreichen kann. Dies ist wahrscheinlich die Ursache dafür, daß es keine Beziehung zwischen Serumkupferkonzentration und Schwere der Symptome, wohl aber zwischen Blutkupferkonzentration und manchen klinischen Manifestationen gibt; so haben nämlich Patienten mit hohen Blutkupferwerten eine große Neigung zu Hämolyse (CHUTTANI, 1965).

Die Tabelle 8 enthält die Resultate der Untersuchungen von CHUTTANI.

Tabelle 8: Kupferkonzentrationen in Serum und Blut bei
Gesunden und bei Vergiftungsfällen (µg/100 ml)

	Kupferkonzentration (µg/100 ml)			
	S e r u m		B l u t	
Normal	151,6 ±	75	217 ±	52
Vergiftungen (nur mit Magen-Darm-Symptomen)	294,2 ±	126,7	287 ±	126,8
Vergiftungen (mit Ikterus- und Nierenschäden)	333,4 ±	214,6	798 ±	396,4

In folgendem Fall schildern HOLTZMAN et al. (1966) die Krankengeschichte eines Kindes, welches schwere Verbrennungen davontrug, danach über einen Zeitraum von neun Wochen größere Mengen von Kupfersulfat auf das Granulationsgewebe verabreicht bekam und dabei eine Kupferintoxikation erlitt. Die Werte der Zäruloplasmin- und Kupferbestimmungen werden von den Autoren für Vergleiche der chemopathologischen Unterschiede zwischen diesem Fall und Fällen von Morbus Wilson herangezogen. Sie verwendeten hierfür einen Atomabsorptionsspektrophotometer.

Kurz nach der Einlieferung ins Krankenhaus hatte das Mädchen eine Serumkupfer-Konzentration von 540 µg/100 ml, einen Zäruloplasminwert von 86 mg/100 ml und eine Urinkupfer-Konzentration von 220 µg/100 ml. Das ans Zäruloplasmin gebundene Serumkupfer lag lediglich bei 51 %, die Serum-Zäruloplasminkonzentration war jedoch zur gleichen Zeit mehr als doppelt so hoch wie im Normalfall. Durch Gabe von Penicillamin sank die Serumkupfer-Konzentration auf 150 µg/100 ml und die Kupferausscheidungsrate zeigte

einen um das Dreifache angestiegenen Wert. Die Zäruloplasminkonzentration aber stieg sogar noch bis zum vierten Tag. Die Autoren vermuten, daß eine hohe Kupferkonzentration die Zäruloplasmin-Synthese stimulieren kann. Die Ursache der gewöhnlich niedrigen Zäruloplasminkonzentration bei der hepatolentikulären Degeneration könnte also in einem Schaden im Antwortmechanismus für Kupfer liegen (HOLTZMAN, 1966).

Die letzten beiden Fälle von Kupferintoxikationen wurden von GELDMACHER- v. MALLINCKRODT et al. (1969) sowie ZOBER et al. (1978) publiziert.

Ein 19-jähriges Mädchen nahm am 19.6.1967 in Form von Schädlingsbekämpfungsmitteln nachträglich errechnete Mengen von etwa 5 g Kupferoxychlorid, 0,5 g DDT und 0,15 g gamma-HCH zu sich. Zwei Tage nach Einnahme der Dosis starb sie trotz intensiver Therapie an Nierenversagen.

In Mundhöhle, Speiseröhre, Magen, Darm und Bronchien fand sich grünlich-bläuliche Flüssigkeit.

Die Kupferkonzentrationen der Serum- und Harnproben waren leicht, die der Blutprobe sowie von Leber, Milz und Niere waren gegenüber der Norm deutlich erhöht. Chlorierte Insektizide waren im Mageninhalt, jedoch nicht in Leber, Niere, Darminhalt und Urin nachweisbar. Die geringe Menge der relativ wenig toxischen chlorierten Insektizide dürfte für den gesamten Vergiftungsablauf keine Rolle gespielt haben, so daß im Vordergrund die Aufnahme von 5 g Kupferoxychlorid stand.

Der Kupfergehalt in biologischem Material wurde polarographisch bestimmt. Die Werte sind in Tabelle 9 aufgezeichnet.

Tabelle 9: Kupfergehalt in Körperflüssigkeiten und Organen eines Mädchens nach Einnahme einer tödlichen Dosis von Kupferoxychlorid ($\mu\text{g}/100 \text{ g}$ Feuchtgew.)

Material	Entnahmedatum	Kupferkonzentration	
		mg/100 g Feuchtgewicht	in $\mu\text{g/g}$
Serum	19. oder 20.6.1967	0,07	0,7
Harn		0,26	2,6
Mageninhalt	23.6.1967	375,00	3750,00
Dünndarminhalt		102,00	1020,00
Leber		5,40	54,00
Niere, Rinde		11,50	115,00
Niere, Mark		12,00	120,00
Milz		7,60	76,00
Gehirn		0,38	3,80
Blut		0,90	9,00

Im zweiten Fall nahm ein 72-jähriger Landwirt mindestens einen Tag vor seinem Tod in suizidaler Absicht eine unbekannte Menge Cupravit-Pulver zu sich. Dieses Schädlingsbekämpfungsmittel enthält etwa 80 % Kupferoxychlorid.

An der Kleidung, linken Hand, Nase, Ohr und Zunge des Toten fand man bei der Obduktion grünliche Spuren. Aus der Speiseröhre und aus dem gesamten Magen-Darm-Trakt wurde grünlich-blauer Inhalt asserviert. Die histologischen Untersuchungen waren bezüglich toxischer Veränderungen der inneren Organe unergiebig.

Die Kupferkonzentration von Organen und Körperflüssigkeiten wurde polarographisch gemessen. Die Werte sind in Tabelle 10 aufgeführt. Die relative Standardabweichung wird mit $v = \pm 5\%$ angegeben, die Wiederfindungsrate mit 98 %.

Tabelle 10: Kupfergehalt in Körperflüssigkeiten und Organen eines Landwirtes nach Einnahme einer tödlichen Dosis von Kupferoxychlorid ($\mu\text{g}/100\text{ g}$ Feuchtgewicht)

Material	Kupferkonzentration	
	mg Cu/100 g Feuchtgewicht	in $\mu\text{g/g}$
Mageninhalt	63,00	630,00
Dünndarminhalt	116,00	1160,00
Dickdarminhalt	56,00	560,00
Leber	8,00	80,00
Niere	5,20	52,00
Gehirn	0,20	2,00
Blut	0,25	2,50

5. Kupfervorkommen im Gehirn

a) Normalwerte

GREINER et al. (1975) lieferten einen Beitrag über ihre Nachforschungen hinsichtlich des Verteilungsmusters von Kupfer im menschlichen Gehirn bei Patienten ohne neurologischen Befund und bei vier Fällen von chronischer Schizophrenie und vier Fällen von Gehirnschäden, welche auf organische Krankheiten zurückzuführen waren. Die Ergebnisse zeigten mit einer Ausnahme keine Unterschiede der Kupferkonzentration zwischen den beiden Gehirnhälften. Eine Abweichung fand sich lediglich in der weißen Substanz (Mark). Hier ergab sich ein Anzeichen einer höheren Konzentration der rechten gegenüber der linken Hemisphäre.

Die bei der Autopsie gewonnenen Proben, je etwa ein Gramm, wurden sofort gewogen und dann eingefroren. Die Messungen wurden mit einem Perkin-Elmer 305 A Atomabsorptions-Spektrophotometer durchgeführt. Die Präzision wurde mit 2,5 % bei etwas mehr verdünnten Lösungen und bei höherer Konzentration mit 1 % angegeben (GREINER, 1975).

Die Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 11: Kupferkonzentrationen im Gehirn von Gesunden und von Patienten mit pathologischen neurologischen Befunden
($\mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht)

Region	Kupferkonzentration ($\mu\text{g/g}$ Feuchtgew.)			
	Normalwerte	Schizophrenie Gehirnschäden		
	li.Hälfte	re.		
Mark, frontal	6,4	9,1	6,9	8,1
Rinde, frontal	8,4	8,2	7,0	7,7
Thalamus	7,3	8,3	9,1	7,3
nucleus caudatus	7,6	8,1	7,7	7,4
nucleus lentiformis	7,7	8,4	8,0	7,4
substantia nigra	12,4	13,0	-	-

HARRISON et al. setzten sich in ihrer 1968 erschienen Arbeit das Ziel, Konzentrationsbereiche von Spurenelementen in verschiedenen Gehirnregionen festzulegen, die als Basis für weitere Studien dienen sollten.

Sie analysierten zehn Regionen von Gehirnen, die sie nicht-neurologischen Fällen entnahmen, mit einem Atomabsorptions-Spektrophotometer. Ihre Wiederfindungsrate lag bei $100 \pm 3 \%$.

Die Ergebnisse zeigt Tabelle 12.

Tabelle 12: Kupferkonzentration im Gehirn
($\mu\text{g/g}$ Trockengewicht)

Region	Kupferkonzentration ($\mu\text{g/g}$ Trockengew.)	
	Mittelwert	Standardabweichung
Mark, frontal	22	11,8
Corpus callosum	14	6,7
Rinde, frontal	38	10,6
Nucleus caudatus	42	15,9
Putamen	44	8,6
Pallidum	35	10,5
Thalamus	21	4,3
Kleinhirnrinde	47	14,7
Kleinhirnmark	22	9,2
Hippocampus	29	11,2

Die in der Literatur gefundenen Werte von $20,7 \mu\text{g/g}$ (BUTT, 1954) und $23,7 \mu\text{g/g}$ (TIPTON, 1963) bezogen auf das Trockengewicht des Gesamthirns zeigen mit diesen von HARRISON gefundenen Daten Übereinstimmung in der Frontalregion des Marks und anderen weißen Regionen. Jedoch differieren die Kupferkonzentrationen HARRISONS in den übrigen Gehirnabschnitten erheblich mit den von anderen Autoren angegebenen Werten.

WARREN et al. (1960) erforschten die Kupferkonzentrationen in einer großen Anzahl von Gehirnregionen. Die Gewebeproben von neun Gehirnen wurden sorgfältig präpariert, mit deionisiertem Wasser gereinigt, bei 120° C in Porzellanschälchen getrocknet und anschließend in konzentrierter Schwefelsäure, Perchlorsäure und Salpetersäure gelöst. Diese Lösung erhitzte man solange bis sie farblos wurde. Nach mehreren Zwischenschritten erhielt man schließlich einen farbigen Alkoholextrakt, dessen Farbdichte spektrophotometrisch gemessen wurde. Besonders hohe Kupferkonzentrationen fanden die Autoren in locus coeruleus, substantia nigra und nucleus dentatus. Der locus coeruleus enthielt 7,5 mal soviel Kupfer wie die durchschnittliche graue Substanz. Der thalamus dagegen zeigte durchwegs weniger an als die anderen Basalkerne. In nucleus caudatus, putamen und globus pallidus ist der Mittelwert der Kupferkonzentration in jedem Falle nur um ein geringeres höher als in den verschiedenen anderen Arealen der Gehirnrinde.

In Gehirnen von Foeten fanden sie nur geringe Mengen Kupfer. In Zusatzversuchen widerlegten sie Vermutungen, wonach die doppelt so hohe Kupferkonzentration der grauen Substanz, die auch sie ermittelt hatten, mit Unterschieden hinsichtlich des Lipid-Gehalts von grauer und weißer Substanz zusammenhinge (WARREN, 1960).

Die Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 13: Kupferkonzentration im Gehirn
($\mu\text{g/g}$ Trockengewicht)

Region	Kupferkonzentration ($\mu\text{g/g}$)	
	Mittelwert	Bereich
Mark, frontal	12,8	10,0 - 16,3
" occipital	12,1	10,4 - 13,2
" parietal	11,3	7,4 - 14,4
" temporal	14,0	12,4 - 16,3
Corpus callosum	9,2	5,9 - 17,1
Capsula interna	13,2	10,5 - 14,9
Pons	7,1	4,4 - 9,9
Pedunculum cerebelli	12,7	9,1 - 19,6
Cerebellum	13,5	5,6 - 18,4
Chiasma opticum	4,8	4,0 - 5,4
Rinde, frontal	26,2	19,6 - 32,6
" occipital	23,9	13,2 - 28,3
" parietal	35,2	21,7 - 50,3
" temporal	26,6	23,0 - 30,8
Nucleus caudatus	29,4	19,8 - 42,7
Putamen	32,9	23,3 - 43,2
Pallidum	30,3	9,8 - 42,8
Thalamus	16,0	13,3 - 18,8
Nucleus subthalamicus	21,5	9,4 - 29,5
Corpora mammilaria	23,7	12,7 - 30,7
Nucleus ruber	22,7	21,3 - 24,2
Cerebellum	33,5	27,4 - 39,0
Nucleus dendatus	39,6	25,6 - 51,9
Oliva	22,0	11,0 - 33,5
Substantia nigra	59,9	44,3 - 76,9
Locus coeruleus	201,1	107,0 - 404,0

SMEYERS-VERBEKE et al. (1974) studierten die Kupfer-Verteilung in elf unterschiedlichen Gehirnabschnitten. Sie untersuchten 13 Autopsieproben von Fällen, die offensichtlich nicht an irgendwelchen Schäden des Nervensystems litten.

Von jeder Gehirnprobe wurde sofort das Frischgewicht gemessen und anschließend so lange getrocknet, bis sie ein konstantes Gewicht aufwiesen. In einem Mörser wurden die getrockneten Gewebeproben homogenisiert und nach weiteren Zwischenschritten in zwei Portionen aufgeteilt. Der Kupfergehalt wurde mittels Atomabsorptionsanalyse gemessen und der Durchschnitt beider Ergebnisse für statistische Analysen herangezogen.

Bei den Experimenten kam SMEYERS-VERBEKE ebenfalls zu dem Ergebnis, daß die Kupferkonzentration in der grauen Substanz merklich höher liegt als in der weißen (26,1 $\mu\text{g/g}$ gegen 12,4 $\mu\text{g/g}$). HARRISON et al. fanden doppelt so hohe Werte für die graue Substanz; WARREN beobachtete ähnliche Konzentrationen (29,1 $\mu\text{g/g}$ für die graue Substanz und 11,4 $\mu\text{g/g}$ für die weiße). Die Angaben von SMEYERS-VERBEKE über die Kupferverteilung lassen sich mit denen von WARREN vergleichen; HARRISON jedoch legte höhere Werte vor (SMEYERS-VERBEKE, 1974).

Die von SMEYERS-VERBEKE ermittelten Werte werden in Tabelle 14 mit den von WARREN und HARRISON gefundenen verglichen.

Tabelle 14: Kupferkonzentrationen im Gehirn. Ein Vergleich der Angaben von SMEYERS-VERBEKE mit denen von WARREN und HARRISON
($\mu\text{g/g}$ Trockengewicht)

Region	SMEYERS-VERBEKE	WARREN	HARRISON
Kupferkonzentration ($\mu\text{g/g}$ Trockengew.)			
Rinde, frontal	25,8	26,2	38
" temporal	24,2	26,6	-
" occipital	27,3	23,9	-
Thalamus	17,9	16,0	21
Kleinhirnrinde	32,8	33,5	47
Centrum ovale	14,0	-	-
Basal Ganglien	27,3	-	-
Gehirnstamm	10,9	-	-
Spinal Strang	10,7	-	-
Corpus callosum	10,0	9,2	14

WUYTS et al. (1976) fanden Differenzen zwischen den von GREINER gewonnenen Kupferkonzentrationen und den von HARRISON und SMEYERS-VERBEKE veröffentlichten Ergebnissen. Aus diesem Grund überprüften sie die von beiden Autoren benutzten Untersuchungsmethoden. Zuerst wurde eine Standardprobe mit bekanntem Kupfergehalt mit den beiden differierenden Verfahren analysiert; danach wurde auf gleiche Weise mit 13 Gehirnproben verfahren. WUYTS et al. kamen zu dem Resultat, daß mit beiden Methoden erstaunlich gleiche Zinkwerte zu erzielen waren,

die Kupferkonzentrationen der Greinerschen Analysen jedoch unverhältnismäßig hoch waren. Die Präzision war aber doch von GREINER mit 2,5 % angegeben! Hier lag ein Widerspruch, den WUYTS, SMEYERS-V. et al. damit erklären: GREINER veraschte seine Proben trocken in Porzellantiegeln und löste sie anschließend in Salpetersäure. Da in der Literatur schon von Kupferverunreinigung der Proben durch Porzellantiegeln in drei Fällen berichtet wurde, kamen die Autoren zu dem Schluß, daß Phosphat wie eine Schmelze wirke und die Glasur des Porzellans löse. Somit werde Kupfer aus dem Porzellan freigesetzt, und dies sei der Grund für die gefundenen hohen Kupferwerte im Gehirn. Die anschließenden Versuche bewiesen diesen Gedankengang.

Von G. ULE et al. (1974) wurden 29 Gehirne der Altersgruppen 0 - 2, 30 - 40, 51 - 60, 61 - 70 und 71 - 80 hinsichtlich ihrer Metallionen-Verteilungsmuster untersucht, wobei die Autoren besonders die Frage der Altersabhängigkeit der Konzentrationen interessierte. Sie benützten dazu die Atomabsorptions-Spektrophotometrie. Bei der Berechnung ihrer Absolutwerte berücksichtigten sie, daß das zur Veraschung benutzte Reagens 0,1 μ g Kupfer enthielt. Die Wiederfindungsquote gaben sie mit 95 ± 6 % an. Der Spurenelementgehalt des Gewebeblutes wurde vernachlässigt.

G. ULE et al. kamen zu dem Ergebnis, daß sich für die überprüften fünf Lebensdekaden keine Altersabhängigkeit feststellen ließ, wobei die Tatsache mit in die Überlegungen aufgenommen wurde, daß im Vergleich zu späteren Lebensaltern der Spurenelementgehalt bei Neugeborenen (bis zum Ende des zweiten Lebensjahres) bezogen auf das Hirngewicht zweifellos niedriger ist.

Die Tabelle 15 enthält die Mittelwerte der von G. ULE gefundenen Werte.

Tabelle 15: Kupferkonzentration im Gehirn
($\mu\text{g/g}$ Trockengewicht)

Region	Kupferkonzentration ($\mu\text{g/g}$)		
	Mittelwert	Standardabweichung	Fälle
Rinde, frontal	18	6	18
" occipital	27	8	17
Hippocampus	18	6	18
Mandelkern	19	11	18
Nucleus caudatus	28	7	18
Putamen	27	9	18
Thalamus	15	8	18
Pallidum	21	8	18
Substantia nigra	46	16	18
Nucleus ruber	23	9	18
Nucleus dentatus	31	7	18
Oliva	20	10	18
Centrum semiovale	9	6	17

b) Pathologische Konzentrationen

MEI LING LEU et al. (1971) bestimmten durch Neutronenaktivierungsanalyse die Kupferkonzentrationen in Leber, Serum und Gehirn in drei Fällen von Morbus Wilson und in zwei weiteren Fällen, die als Kontrollgruppe dienten. Zwei Morbus Wilson Patienten wurden jedoch vorher über ein Jahr lang mit D-Penicillaminen behandelt. Zwischen den beiden mit D-Penicillaminen behandelten Fällen von Morbus Wilson und dem unbehandelten Morbus Wilson Fall waren keine

Unterschiede in der Gehirnkupfer-Konzentration feststellbar. Die Leber-Werte differierten jedoch erwartungsgemäß. Die Konzentrationsangaben in mg/g Trockengewicht zeigt Tabelle 16.

Tabelle 16: Kupferkonzentration in Gehirn und Leber bei Gesunden und an Morbus Wilson erkrankten Patienten (mg/g Trockengewicht)

Region	Kupferkonzentration (mg/g)				
	Morbus Wilson (ohne Penicillam.)	Morbus Wilson mit Penicillam.)		Kontroll- gruppe	
Hirnrinde	277	301	183	11	21,6
Basalganglion	207	201	177	-	-
Thalamus	259	-	255	-	-
Cerebellum	264	250	235	21,4	32,1
Spinalstrang	126	73	60	3,7	5,8
Leber	792	179	164	6,7	25,5

GRASHCHENKOV und HEKHT (1960) untersuchten ebenfalls die Beziehungen zwischen verschiedenen Krankheitsformen und den entsprechenden Kupferkonzentrationen im Gehirn. Sie benutzten dazu die Emissionsspektralanalyse mit Proben von frischem und veraschtem Gewebe. Sie verglichen die Konzentrationen bei Unfalldtoden, die keinerlei erkennbare Krankheiten aufwiesen und als Vergleichsgruppe dienten, mit denen von Patienten, die an Leberschäden litten und mit Patienten, die an Gehirntumor starben. Die Präzision ihrer Untersuchungen lag bei $\pm 8\%$.

Sie fanden in der weißen Substanz weniger Kupfer als in der grauen und berichteten, daß globus pallidus und nucleus caudatus die höchsten Kupferkonzentrationen der analysierten Regionen hatten. Die nächst höheren Werte waren in Hirnrinde, Thalamus und Hypothalamus zu finden. Am wenigsten Kupfer stellten sie in der substantia alba beider Hirnhälften fest. Die Abweichung der Konzentration in frontal-, parietal- und occipital-Rinde betrug nicht mehr als 8 %. In der Mehrzahl der Fälle war die Kupfermenge in der Occipitalrinde am höchsten.

Ein etwas höherer Gehalt wurde in den vorderen Abschnitten der Hypothalamusregion festgestellt, das sind die Gebiete um das chiasma opticum und die vorderen Anteile vom tuber cinerium, dann weiter in den hinteren Abschnitten, also um das Gebiet von corpora mammilaria und die hinteren Anteile vom tuber cinerium. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in der Tabelle 17 wiedergegeben. Die Werte beziehen sich auf mg/100 g Trocken- bzw. Frischgewicht (GRASHCHENKOV, 1960).

Tabelle 17: Kupferkonzentration im Gehirn Unfalltoter
im Vergleich zu Morbus Wilson-Fällen und
Fällen mit Gehirntumor (mg/100 g)

Region	Unfalltote		Morb. Wilson		Gehirntumor	
	frisch	trocken	frisch	trocken	frisch	trocken
Kupferkonzentration (mg/100 g)						
Rinde, cerebral	0,6	3,33	1,64	10,4	0,76	3,62
Substantia alba	0,5	1,52	1,32	4,49	0,46	1,66
Thalamus	0,56	2,49	1,45	7,01	-	-
Nucleus caudatus	0,64	3,37	1,38	6,42	-	-
Globus pallidus	1,31	4,31	2,89	18,71	-	-
Cerebellum	-	-	1,43	8,25	-	-
Hypothalamus	0,53	2,71	-	-	-	-
Mittelwert	0,69	2,95	1,68	9,21		

III. PROBLEMSTELLUNG

Anhand der Fälle, die GELDMACHER-v.MALLINCKRODT et al. (1969 und 1977) veröffentlichten, wird die Problemstellung bei der Diagnose von Kupfer-induzierten Krankheitsbildern besonders deutlich. Wenn nämlich eine akute Kupferintoxikation nicht durch chemisch-analytische Untersuchungen am Magen-Darmtrakt nachgewiesen werden kann oder lediglich klinische Symptome ohne Anhaltspunkte der Fallgeschichte vorliegen, können sich differentialdiagnostische Schwierigkeiten bei der Klärung der Todesursache ergeben.

Krankheitserscheinungen, die ebenfalls auf vermehrte Kupferablagerungen in Organen beruhen, sind Laennec-Zirrhose, primär-biliäre Zirrhose und die hepatolentikuläre Degeneration. Die klinischen Symptome bei Kupferintoxikationen und bei Morbus Wilson gleichen sich: Erbrechen, Durchfälle, Ikterus, abdominelle Symptome, Hämolyse, Anämie, Nierenschäden und Anurie.

Eine Differenzierung über die Kupferkonzentrationen im Serum kann wegen der auch bei Morbus Wilson durch Hämolyse vorkommenden erhöhten Kupferwerte schwierig sein. Auch mit Hilfe der Leber- und Nieren-Kupferkonzentrationen läßt sich nicht ohne weiteres zwischen einer Kupfervergiftung und einem Morbus Wilson unterscheiden, da beide erhöhte Kupferwerte in diesen Organen aufweisen.

Auf der anderen Seite sind die Konzentrationsbereiche bei Vergiftungsfällen weit gestreut, so daß auch - mit

Ausnahme des Mageninhalts - die Kupferwerte für Leber, Urin und Gehirn im Normbereich liegen können, wenn die Angaben einiger Autoren verlässlich sind.

Es besteht unter Umständen dennoch die Möglichkeit, eine klare Aussage zu treffen, da in Fällen von Morbus Wilson eine erhebliche Erhöhung der Kupferwerte im Gehirn gegenüber normalen Konzentrationen bei Vergiftungen zu bestehen scheint (vgl. die Kupferkonzentrationen im Gehirn in Tabellen 9 und 10 mit der Kupferkonzentration im Gehirn in Tabelle 17). Nun weiß man aber, daß die Regionen im Gehirn keineswegs eine gleichmäßige Kupferverteilung, sondern unterschiedlichste Konzentrationen aufweisen. Daher ist es äußerst wichtig, bei künftigen Hirnautopsien nicht irgendwelche undefinierten Anteile oder Homogenisate zu verwenden, sondern gezielte Proben zu entnehmen.

In der Literatur ist bis jetzt eine mehr oder weniger differenzierte Kupferanalytik nur für wenige Gehirnregionen beschrieben. Vielfach beschränken sich die Autoren lediglich auf eine Unterscheidung in "graue" und "weiße" Substanz.

Wir untersuchten nun die Gehirne von zehn Personen, um Standardwerte und ein topochemisches Verteilungsmuster von Spurenelementen und deren Mengen zu schaffen. Die Entnahmestellen für die Gehirnproben gibt die Graphik Abbildung I wieder. Das Alter und die Todesursache werden in der Tabelle 18 angegeben.

Tabelle 18: Alter, Geschlecht und Todesursache der
untersuchten Personen

Gehirn-Nr.	Sektions-Nr.	Geschlecht	Alter	Todesursache
1	251/76	männlich	49	Herbizid-vergiftung
2	12/77	männlich	38	Ersticken
3	14/77	weiblich	31	Unfall
4	23/77	männlich	25	Unfall
5	25/77	weiblich	35	Unfall
6	34/77	männlich	29	Lungenembolie
7	60/77	männlich	66	Ösophagus-karzinom
8	182/77	weiblich	19	Unfall
9	15/78	weiblich	82	Globales Herzversagen
10	61/78	männlich	66	Herzinfarkt

LAGE DER GEHIRNPROBEN

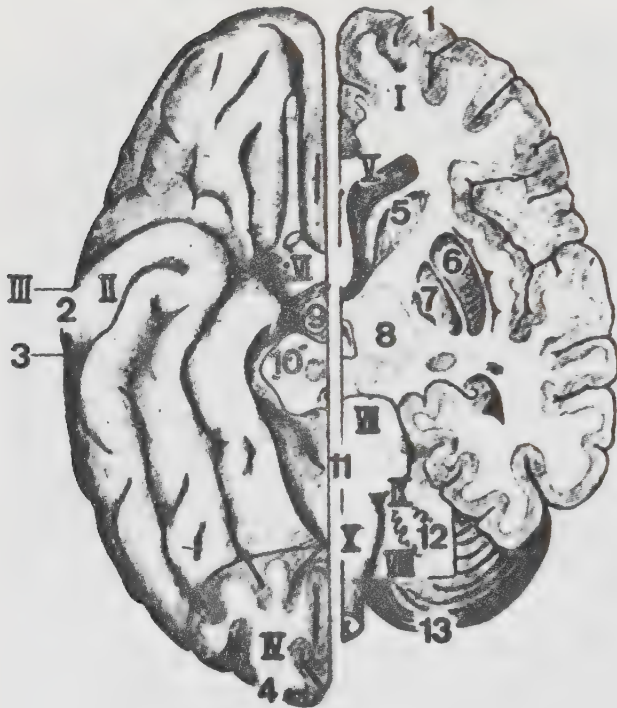


Abb. I

Graue Substanz

1. Rinde frontal
2. Rinde temporal
3. Rinde parietal
4. Rinde occipital
5. Caput n. caudati
6. Putamen
7. Pallidum
8. Thalamus
9. Corp. mamillaria
10. Substantia nigra
11. Locus coeruleus
12. Nucleus dentatus
13. Cerebellum (Kleinhirnrinde)

Weißer Substanz

- I. Mark frontal
- II. Mark temporal
- III. Mark parietal
- IV. Mark occipital
- V. Corpus callosum
- VI. Chiasma opticum
- VII. Pons
- VIII. Cerebellum (Kleinhirnmak)
- IX. Brachium pontis
- X. Medulla oblongata

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Methodik

a) Probenentnahme

Die Gehirne wurden nach der Entnahme mit deionisiertem Wasser gespült, die Gehirnhäute unter weiterem Spülen entfernt und die Proben entsprechend der Graphik entnommen. Wenn die Quantität der Proben es erlaubte, führten wir Doppelbestimmungen durch. Das Material wurde in 70 sorgfältig mit aqua dest. gereinigte, trockene und beschriftete Bechergläser gegeben und unmittelbar nach der Entnahme gewogen.

b) Veraschung

Zur Feuchtveraschung verwendeten wir pro Hirnprobe 5 ml Schwefelsäure und 5 ml Salpetersäure. Den gesamten Inhalt der Bechergläser erhitzen wir im Sandbad. Schließlich wurde nochmals Salpetersäure dazugegeben und nach deren Abrauchen die Oxydation durch Zugabe von 5 Tropfen Perchlorsäure beendet. Zum Rückstand, der von weißer und trockener Konsistenz war, füllten wir 5 ml 1/10 n HCl und erhitzen bis zur Anfangsphase des Kochens.

c) Polarographische Kupferbestimmung

Die Kupferkonzentrationen wurden polarographisch mit einem Gerät der Fa. Southern Analytical Ltd. ermittelt. In das ebenfalls gereinigte Elektrolysengefäß wurden 0,5 ml Quecksilber gefüllt und anschließend die erkaltete

und filtrierte zu messende Lösung. Dieses Bodenquecksilber funktionierte als Anode, während die Quecksilbertropfelektrode als Kathode diente. Zur Entfernung des störenden Sauerstoffs wurde ca. 2 Minuten lang nachgereinigter Stickstoff durchgeleitet. Die Messung erfolgte in saurer Lösung bei 0,2 V.

d) Präzisionskontrolle

Um die Präzision der angewendeten Untersuchungsmethode und Arbeitsweise zu überprüfen und die statistische Aussagekraft zu untermauern, wurde ein Gehirn homogenisiert. Die Überlegung dazu ist folgende: entnimmt man dem Homogenisat eine Anzahl Proben und verfährt damit meßtechnisch entsprechend den vorher untersuchten Gehirnproben, und liegen die Meßdaten, sprich Konzentrationswerte, nahe um einen gemeinsamen Koeffizienten, so ist dies ein Hinweis für die Genauigkeit und Richtigkeit der Meßmethode.

Das Homogenisat wurde also in 20 Proben aufgeteilt. Vier Proben wurden jedoch nicht zur Findung der Standardabweichung und des Variationskoeffizienten verwendet, da ihr Gewicht unter einem Gramm lag und somit eine Verzerrung der Angabe für die Richtigkeit befürchtet werden mußte.

Die Tabelle 19 enthält die Gewichtsangaben, Kupferwerte und Angaben über die Richtigkeit der gefundenen Konzentrationen des Homogenisats.

Tabelle 19: Kupfer-Gehalt von 20 Proben eines
Homogenisats ($\mu\text{g/g}$ Frischgewicht)

Proben- Nr.	Gewicht	Gehalt ($\mu\text{g/g}$)
1	2,17	3,67
2	1,25	3,10
3	2,09	3,22
4	1,89	3,78
5	0,89	2,98
6	1,69	2,60
7	1,15	2,93
8	0,91	4,15
9	2,00	4,13
10	1,05	4,57
11	1,41	3,69
12	1,28	4,54
13	0,83	5,04
14	0,95	3,44
15	1,83	3,85
16	1,39	2,35
17	1,58	3,36
18	1,66	3,81
19	1,25	3,02
20	1,60	3,13

Aus den Werten in Tabelle 19 kann man folgende Qualitätskriterien entnehmen:

Mittelwert des Kupfergehaltes	M = 3,48 ($\mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht)
Standardabweichung	SD = 0,64
Variationskoeffizient	VK = $\pm 18,25 \%$
Bereich	B = 2,35 - 5,04 ($\mu\text{g/g}$)

2. Ergebnisse - Tabellen - Diagramme

Die ermittelten Kupferwerte sind in folgenden Tabellen 20 und 21 wiedergegeben. Die Zahlenangaben beziehen sich auf $\mu\text{g Cu/g}$ Frischgewicht.

Tabelle 20: Kupfergehalt der Gehirnproben der g r a u e n Substanz
(in $\mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht)

Region Topographie Nr.	Gehirn Nr.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1 Rinde, frontal	re	4,29	4,50	2,52	5,38	1,92	2,00	4,70	2,35	2,13
	re	-	4,70	2,47	4,27	2,30	1,97	2,96	2,32	1,29
	li	5,39	5,40	2,33	3,18	2,20	3,97	3,65	3,41	1,34
	li	-	8,30	2,37	5,00	1,90	4,42	3,42	6,08	1,67
2 Rinde, temporal	re	6,25	4,50	1,33	4,29	4,30	2,15	2,09	4,18	2,50
	re	-	4,50	1,76	3,61	4,70	2,92	2,11	3,07	1,69
	li	4,91	5,20	2,77	3,88	4,50	1,62	4,31	2,79	2,19
	li	-	7,80	2,93	4,76	-	3,04	2,07	4,45	7,58
3 Rinde, parietal	re	3,64	5,80	2,65	4,57	2,20	6,91	6,58	2,60	2,67
	re	-	7,40	3,30	3,38	3,90	2,43	2,62	3,21	1,66
	li	5,59	6,80	2,28	6,42	4,30	2,66	3,10	4,38	1,77
	li	-	4,40	2,61	6,01	8,10	2,12	4,38	3,30	1,95
4 Rinde, occipital	re	6,35	8,20	3,29	6,64	5,60	5,96	4,72	7,33	2,52
	re	-	8,40	2,24	7,25	-	5,27	3,49	4,50	3,26
	li	9,56	5,16	3,31	6,04	5,20	4,92	4,36	8,76	1,89
	li	-	7,80	2,24	3,50	5,10	4,72	3,21	3,66	3,26
5 Caput n. caudati	re	5,58	7,70	3,12	8,75	4,70	5,93	5,26	5,79	1,73
	re	-	8,70	3,11	5,19	4,30	4,67	7,19	2,64	1,92
	li	5,51	6,60	3,81	4,61	4,40	-	1,53	5,34	3,16
	li	-	9,50	3,30	5,36	4,70	4,52	1,48	6,27	3,23

Fortsetzung Tabelle 20:

Region Topographie Nr.		Gehirn Nr.										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
6	Putamen	re	8,38	8,70	3,04	-	5,80	5,04	6,37	6,39	2,23	3,84
		re	-	6,20	5,23	5,52	4,90	4,67	3,87	2,26	2,78	3,02
		li	4,81	8,10	6,09	5,94	5,60	5,60	4,60	7,14	3,27	5,02
		li	-	6,60	4,77	4,02	12,90	6,20	4,24	7,05	2,53	4,34
7	Pallidum	re	3,59	9,70	3,63	7,51	5,00	5,81	1,04	4,10	3,37	6,91
		re	-	9,96	4,33	-	-	5,56	1,41	5,16	2,65	-
		li	3,78	11,60	5,05	5,19	5,90	5,77	2,37	5,89	2,71	5,47
		li	-	11,20	3,29	5,38	5,60	5,71	1,36	5,13	1,43	4,17
8	Thalamus	re	-	5,50	2,21	2,87	3,70	2,84	3,27	4,81	1,31	2,49
		re	-	4,50	1,01	4,23	4,10	2,67	3,74	3,99	2,37	3,51
		li	-	7,70	2,87	4,17	2,40	3,93	3,86	2,82	2,13	2,92
		li	-	4,30	2,36	6,53	3,90	3,25	8,94	4,81	1,93	6,99
9	Corp.mammillaria	re+li	3,16	12,50	4,08	18,04	8,80	9,22	5,05	7,28	3,68	13,40
		re+li	8,34	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	Subst.nigra	re	5,75	15,6	4,66	9,43	10,5	2,36	9,85	13,47	4,04	8,86
		li	6,98	15,8	7,03	13,09	9,10	8,78	7,40	17,37	6,11	8,13
11	Locus coeruleus	re	10,43	21,42	15,01	34,78	11,00	12,08	15,41	27,36	4,83	19,43
		li	6,85	14,70	-	15,78	11,00	11,92	13,76	12,69	6,74	16,84
12	Nucl.dentatus	re	10,31	9,80	9,03	8,01	10,70	5,63	5,21	12,18	2,80	9,36
		li	11,48	12,50	7,86	6,89	10,50	5,46	4,00	10,88	4,24	8,16
13	Cerebellum	re	6,40	9,80	3,55	8,25	5,30	3,21	4,09	7,45	3,21	4,27
		re	-	8,00	3,53	4,84	6,60	2,82	4,23	4,78	2,00	3,53
		li	8,13	7,60	3,35	8,79	5,70	2,99	4,76	6,47	4,24	4,94
		li	-	8,60	4,33	7,54	6,40	4,18	4,00	7,26	3,33	3,47

Tabelle 21: Kupfergehalt der Gehirnproben der weißen Substanz
(in $\mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht)

Region Topographie Nr.	Gehirn Nr.										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
I Mark, frontal	re	5,50	2,60	1,78	-	2,40	1,45	2,86	3,30	2,33	2,75
	re	-	2,20	0,03	3,31	4,30	2,09	2,27	1,81	4,53	2,80
	li	4,23	4,50	1,58	3,45	2,50	2,15	3,47	4,27	2,97	3,25
	li	-	2,19	1,77	4,37	2,40	1,87	2,25	3,29	2,56	4,09
II Mark, temporal	re	6,04	3,50	3,14	4,87	3,50	3,78	3,21	2,96	1,39	4,09
	re	-	6,20	2,12	3,81	3,90	1,32	3,65	2,36	2,07	4,12
	li	6,73	1,60	3,14	3,24	3,10	3,07	1,99	1,73	2,09	2,45
	li	-	3,20	3,72	3,06	3,80	3,44	2,26	4,54	3,17	3,13
III Mark, parietal	re	5,00	4,70	1,52	3,83	5,70	3,44	2,02	1,83	1,15	3,98
	re	-	3,40	3,08	4,06	2,30	3,96	4,11	1,84	2,11	3,15
	li	4,94	2,94	1,77	4,64	2,70	2,76	3,12	3,60	3,18	2,70
	li	-	2,95	1,40	5,51	5,90	3,53	3,65	3,10	2,45	3,07
IV Mark, occipital	re	4,34	1,95	2,18	3,93	4,40	4,54	4,09	3,40	1,69	4,06
	re	-	2,30	2,54	3,87	4,90	4,34	3,51	3,85	2,04	4,06
	li	6,48	5,30	1,75	3,72	4,00	2,97	2,31	3,77	1,56	3,36
	li	-	4,80	1,55	4,24	3,90	3,11	1,82	2,53	2,24	2,97

Fortsetzung Tabelle 21:

Region Nr.	Gehirn Nr.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
V Corpus callosum	1,99	1,70	1,37	3,64	4,50	4,01	4,30	3,11	1,47	1,04
VI Chiasma opticum	-	3,50	1,83	2,54	3,80	2,81	1,84	1,90	1,55	2,36
VII Pons	4,95	4,90	1,44	2,14	2,80	1,29	2,96	3,30	3,43	3,01
	1,95	3,40	1,38	2,03	3,20	1,05	1,68	2,47	0,98	1,46
VIII Cerebellum	-	2,80	1,50	2,87	3,00	1,01	1,26	2,86	1,35	1,50
re	-	-	3,96	3,27	5,40	3,28	4,87	5,60	4,77	5,53
re	-	-	-	-	4,00	2,48	3,65	5,16	1,38	3,96
li	-	-	4,15	2,09	1,80	2,00	2,91	6,41	4,42	4,75
li	-	-	-	-	2,50	2,40	3,07	7,84	3,65	4,75
IX Brachium pontis	3,24	4,40	3,10	2,51	5,00	1,50	1,22	3,28	1,97	5,81
li	2,93	3,90	2,61	2,12	3,60	3,15	1,65	2,61	1,75	2,67
X Medulla oblongata	3,94	4,10	2,56	2,15	4,10	1,78	2,30	5,48	1,65	2,79
	-	4,60	2,54	4,53	4,30	0,90	3,26	3,22	2,45	1,78

Die folgenden Tabellen 22 und 23 zeigen die Zusammenfassung der Cu-Konzentrationen in den einzelnen Topographien. Die Mittelwerte für "rechts" und "links" wurden aus der Summe der Werte der Topographien aller zehn Gehirne gebildet.

Die Tabelle 22 beinhaltet die Regionen der grauen und Tabelle 23 die Regionen der weißen Substanz.

Die Abbildungen II und III sind graphische Umsetzungen der Angaben der Tabellen 22 und 23.

Die Säulen in den Graphiken stellen die Mittelwerte der Kupferkonzentrationen der jeweiligen Topographien dar; die schmalen senkrechten Striche in und über den Säulen überdecken den Bereich, in dem sich die Mittelwerte mit Wahrscheinlichkeit bewegen, den Konfidenzbereich also.

In Abbildung II werden die Mittelwerte und die Konfidenzbereiche der Kupferkonzentrationen aus der grauen Substanz und in Abbildung III die Werte aus der weißen Substanz dargestellt.

Die Zahlenangaben unter der Abszissenachse entsprechen den Regionsnummern aus Abbildung I.

Tabelle 22: Mittelwerte, Standardabweichungen und Konfidenzbereiche der Kupferkonzentrationen der untersuchten Topographien in den 10 Gehirnen

G r a u e Substanz					
Topographie		Mittelwert ($\mu\text{g/g}$)	SD	KB	Bereich
1	re	3,00	1,20	0,86	1,29 - 5,38
	li	3,64	1,77	1,26	1,34 - 8,30
2	re	3,31	1,29	0,92	1,33 - 6,25
	li	4,05	1,69	1,20	1,62 - 7,80
3	re	3,70	1,73	1,23	1,66 - 7,40
	li	4,03	1,81	1,29	1,77 - 8,10
4	re	5,17	1,90	1,35	2,24 - 8,40
	li	4,72	2,07	1,48	1,89 - 9,56
5	re	4,92	2,09	1,49	1,73 - 8,75
	li	4,50	1,87	1,33	1,48 - 9,50
6	re	4,90	1,90	1,35	2,23 - 8,70
	li	5,72	2,22	1,58	2,53 - 12,90
7	re	4,98	2,57	1,83	1,04 - 9,96
	li	5,10	2,67	1,91	1,36 - 11,60
8	re	3,28	1,17	0,89	1,01 - 5,50
	li	4,21	2,04	1,56	1,93 - 8,94
9	re/li	9,41	4,47	3,19	3,68 - 18,04
10	re	8,45	4,24	3,03	2,36 - 15,6
	li	9,97	3,98	2,84	6,11 - 17,37
11	re	17,17	8,86	6,33	4,83 - 34,78
	li	12,28	3,59	2,56	6,74 - 16,84
12	re	8,30	2,90	2,07	2,80 - 12,18
	li	8,19	3,06	2,18	4,00 - 12,05
13	re	5,04	2,13	1,52	2,00 - 9,80
	li	5,58	1,94	1,38	3,33 - 8,60

Tabelle 23: Mittelwerte, Standardabweichungen und Konfidenzbereiche der Kupferkonzentrationen der untersuchten Topographien in den 10 Gehirnen

W e i ß e Substanz					
Topographie		Mittelwert ($\mu\text{g/g}$)	SD	KB	Bereich
I	re	2,68	1,23	0,94	0,03 - 5,50
	li	3,00	0,96	0,68	1,58 - 4,50
II	re	3,47	1,32	0,94	1,32 - 6,20
	li	3,12	1,18	0,84	1,60 - 6,73
III	re	3,22	1,30	0,93	1,15 - 5,00
	li	3,36	1,16	0,83	1,40 - 5,90
IV	re	3,47	1,01	0,72	1,69 - 4,90
	li	3,28	1,33	0,95	1,55 - 4,48
V		2,59	1,08	0,77	1,04 - 4,50
VI		3,02	1,23	0,88	1,29 - 4,95
VII		1,98	0,81	0,58	0,98 - 1,01
VIII	re	4,09	1,23	1,02	1,38 - 5,60
	li	3,76	1,76	1,47	1,80 - 7,84
IX	re	3,20	1,50	1,07	1,22 - 5,81
	li	2,69	0,73	0,52	1,65 - 3,90
X		3,07	1,22	0,87	0,90 - 5,48

Abbildung II

Mittelwerte für den Kupfergehalt (Angabe in $\mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht) und ihre Konfidenzbereiche

Kupfergehalt

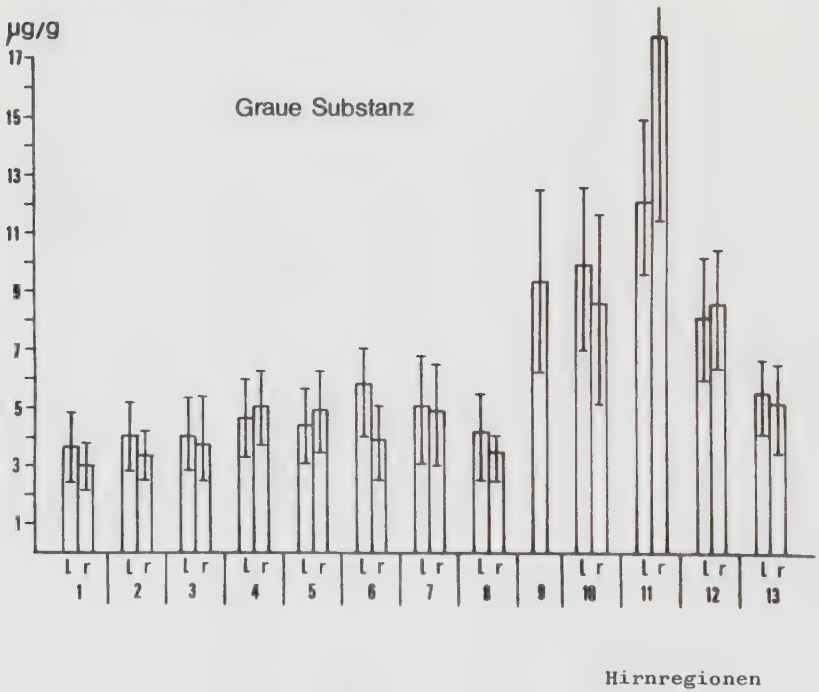
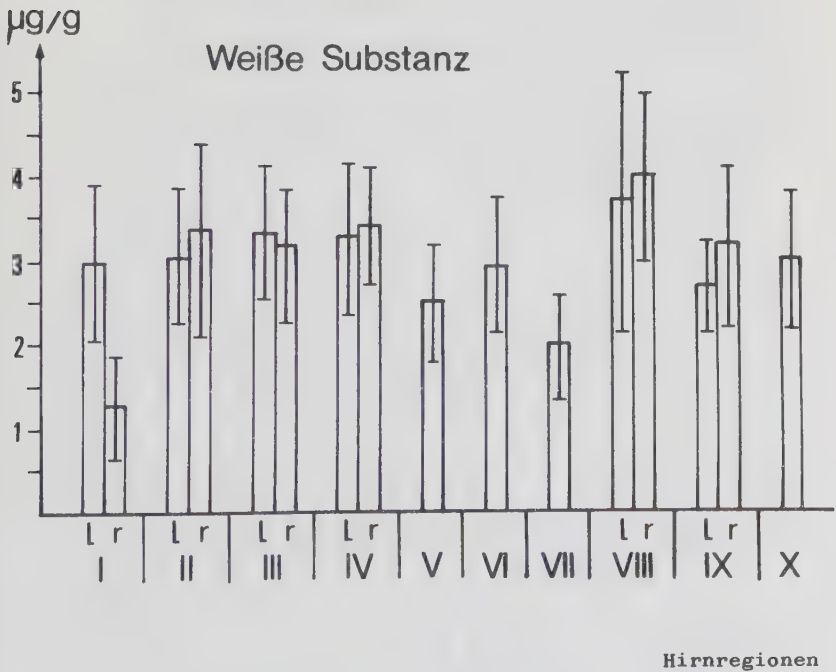


Abbildung III

Mittelwerte für den Kupfergehalt (Angabe in $\mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht) und ihre Konfidenzbereiche

Kupfergehalt



In den folgenden Diagrammen (Abbildung IV - V) sind die in den Tabellen 21 und 22 aufgeführten Werte graphisch dargestellt.

Jedes der untereinander gezeichneten Koordinatensysteme veranschaulicht, welche Unterschiede hinsichtlich der Cu-Konzentration zwischen der grauen und der weißen Substanz innerhalb eines einzelnen Gehirns bestehen.

Die römischen Ziffern links vom Koordinatensystem stehen für die Anzahl der Gehirne. Die Region-Nummern unterhalb der Abszisse kennzeichnen die einzelnen Entnahmestellen der Proben (siehe Abbildung I).

Die beiden Punkte pro Feld zeigen die Cu-Konzentrationen für die jeweilige rechte und linke Gehirnhälfte.

Abbildung IV

Mittelwerte der Kupferkonzentrationen der untersuchten Topographien ($\mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht)

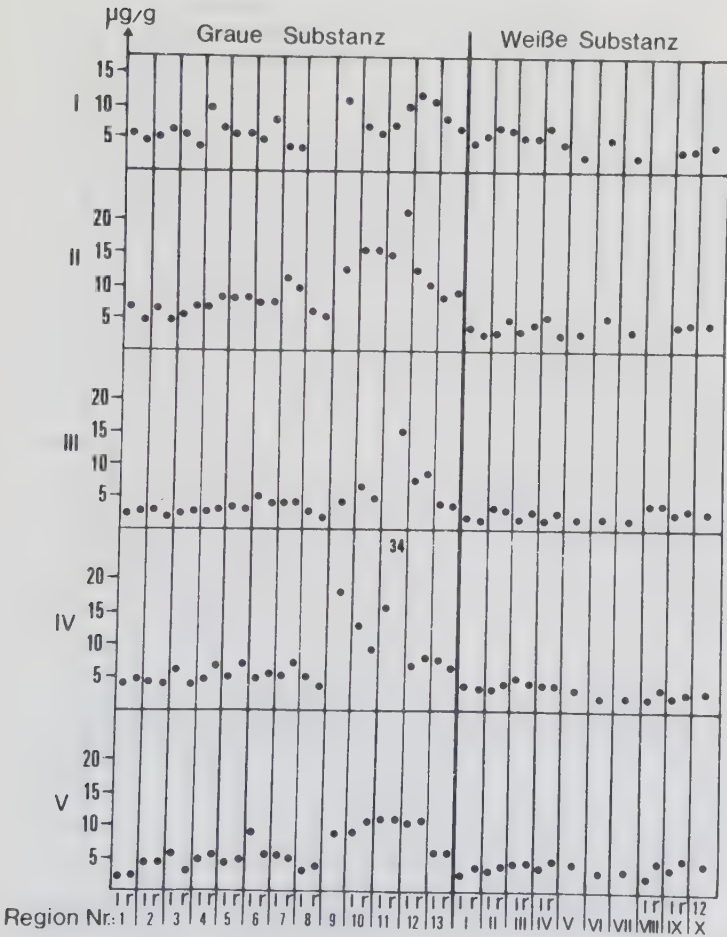
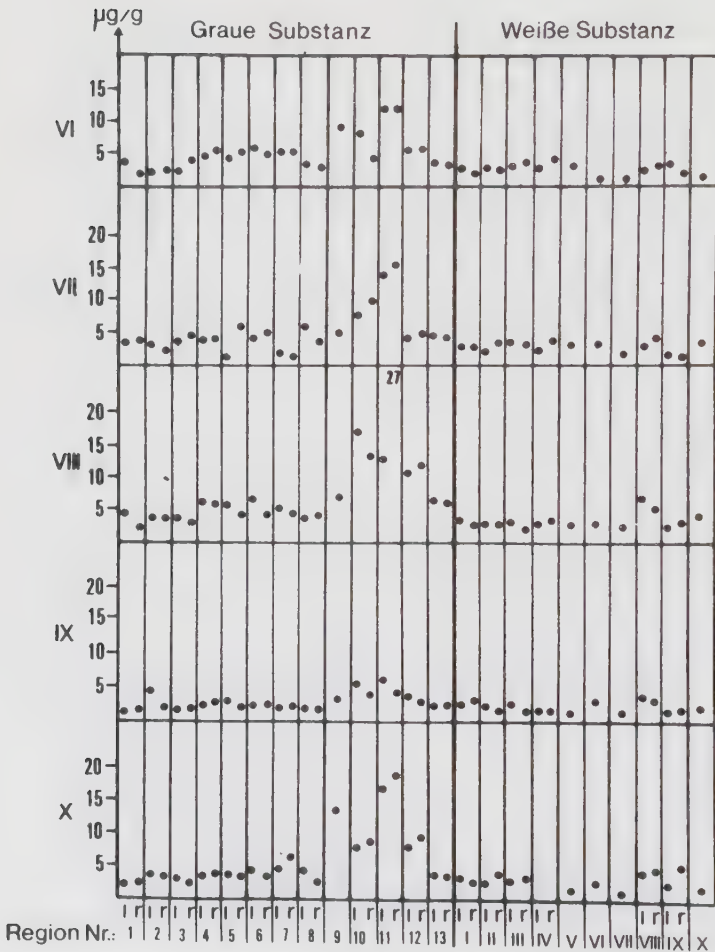


Abbildung V

Mittelwerte der Kupferkonzentrationen der untersuchten
Topographien ($\mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht)



V. DISKUSSION

Bei den Untersuchungen wurde sowohl für die graue als auch für die weiße Substanz keine erhöhte oder bevorzugte Cu-Ansammlung in der rechten Gehirnhälfte oder in der linken Hemisphäre festgestellt.

Die Differenz zwischen links und rechts bewegt sich für die graue Substanz durchschnittlich zwischen 0,11 $\mu\text{g/g}$ (Nucl. dentatus), das sind 1,33 % des Gesamtmittelwertes von 8,24 $\mu\text{g/g}$ dieser Topographie, und 0,74 $\mu\text{g/g}$ (Rinde/temporal), das sind 20 % des Gesamtmittelwertes von 3,68 $\mu\text{g/g}$ dieser Region. Die Differenz der Konfidenzbereiche dieser Regionen beträgt für Nucleus dentatus 0,11 und für Rinde/temporal 0,28.

Eine Ausnahme hinsichtlich der Übereinstimmung zwischen den Cu-Konzentrationen der rechten und der linken Gehirnhälfte bildet lediglich der Locus coeruleus mit einer Differenz der Mittelwerte von 4,89 $\mu\text{g/g}$, das sind 33,20 % des Gesamtmittelwertes von 14,72 $\mu\text{g/g}$. Die Differenz der beiden Konfidenzbereiche ist allerdings mit 3,77 auch relativ hoch. Insgesamt wird dies letztlich jedoch durch den extrem hohen Wert von 34,78 $\mu\text{g/g}$ für die rechte Hälfte des Locus coeruleus des Gehirns Nr. IV verursacht.

Innerhalb der weißen Substanz liegen die Differenzwerte der Gehirnhälften zwischen 0,14 $\mu\text{g/g}$ (Mark/parietal), das sind 4,25 % des Gesamtmittelwertes von 3,29 $\mu\text{g/g}$ dieser Region, und 0,35 $\mu\text{g/g}$ (Mark/temporal), welches einen Prozentsatz von 10,62 % des Gesamtmittelwertes von ebenfalls 3,29 $\mu\text{g/g}$ darstellt. Die Differenz der Konfidenzbereiche zwischen links und rechts beträgt bei beiden Regionen nur 0,1 Einheiten.

Etwas auffallend ist der Differenzwert von $0,51 \mu\text{g/g}$ der Region Nr. IX (Brachium pontis), das sind $17,31 \%$ des Gesamtmittelwertes von $2,94 \mu\text{g/g}$ dieser Topographie. Die Differenz der Konfidenzbereiche hat hier den Wert $0,55$.

Während unserer Untersuchungen war ein deutlicher quantitativer Unterschied in der Kupferverteilung in den verschiedenen Arealen der Gehirne meßbar. Die graue Substanz enthält durchwegs mehr Kupfer als die weiße Substanz. Es ist weiterhin auffällig, daß die Cu-Konzentrationen innerhalb der einzelnen Topographien der weißen Substanz nicht so starken Schwankungen unterliegen wie in der grauen Substanz.

Gemeinsam ist beiden, daß die Cu-Konzentrationen sowohl in der Rinde als auch im Mark vom frontalen Abschnitt über die temporale und parietale Region zum okzipitalen Teil hin kontinuierlich zunehmen.

Innerhalb der grauen Substanz fällt besonders der Locus coeruleus mit einem Kupferwert von $17,17 \mu\text{g/g}$ (Bereich: $4,83 - 34,78 \mu\text{g/g}$) und die Substantia nigra mit dem Wert von $9,97 \mu\text{g/g}$ (Bereich: $2,36 - 17,37 \mu\text{g/g}$) auf.

Weiterhin weisen Corp. mammilaria mit $9,41 \mu\text{g/g}$ (Bereich: $3,68 - 18,04 \mu\text{g/g}$) und der Nucleus dentatus mit $8,30 \mu\text{g/g}$ (Bereich: $2,80 - 12,18 \mu\text{g/g}$) relativ hohe Konzentrationen auf.

Die niedrigsten Cu-Werte werden in den Rindenabschnitten gefunden. Die Region Rinde/frontal enthält $3,00 \mu\text{g/g}$ (Bereich: $1,29 - 8,30 \mu\text{g/g}$), der temporale Bereich hat eine Cu-Konzentration von $3,31 \mu\text{g/g}$ (Bereich: $1,33 - 7,80 \mu\text{g/g}$) und der Abschnitt Rinde/parietal weist $3,70 \mu\text{g/g}$ (Bereich: $1,66 - 8,10 \mu\text{g/g}$) auf. Im Thalamus findet man $3,28 \mu\text{g/g}$ (Bereich: $1,01 - 8,94 \mu\text{g/g}$).

Auch innerhalb der weißen Substanz zeigen bestimmte Topographien erhöhte Cu-Werte: im Cerebellum wurde die höchste Cu-Konzentration mit 4,09 $\mu\text{g/g}$ gemessen, in der Pons dagegen die niedrigste Konzentration mit nur 1,98 $\mu\text{g/g}$. Unter 3,00 $\mu\text{g/g}$ bleiben die Regionen Mark/frontal mit 2,84 $\mu\text{g/g}$, Corpus callosum mit 2,59 $\mu\text{g/g}$ und Brachium pontis mit 2,94 $\mu\text{g/g}$.

Eine Aussage über eventuell erhöhte Cu-Konzentrationen, die durch die unterschiedlichen Todesursachen bedingt sein könnten, und ein Vergleich der Werte zwischen weiblichem und männlichem Untersuchungsgut sind wegen des zu kleinen Kollektivs nicht möglich.

Ein Vergleich der Analysenergebnisse dieser Arbeit mit den in der Literatur vorliegenden ist nicht einfach und nicht immer möglich. Dies ist damit erklärbar, daß die meisten Autoren sich bei ihren Untersuchungen auf nur wenige Regionen des Gehirns beschränkten, und daß bei der Präparation benachbarte Regionen nicht immer exakt abgegrenzt werden können.

Insgesamt entsprechen unsere Konzentrationen den Werten, die von anderen Autoren über die vergleichbaren Topographien angegeben werden. Zum Beispiel sind die Aussagen über die unterschiedliche Höhe der Cu-Konzentrationen in der weißen und in der grauen Substanz und über die starken Cu-Vorkommen in Locus coeruleus, Substantia nigra, Nucleus dentatus und Kleinhirnmark gleich.

So finden nämlich GREINER et al. (1975) in der Subst. nigra einen Mittelwert von 12,7 $\mu\text{g Cu/g}$ Feuchtgewicht und wir einen Mittelwert von 9,21 $\mu\text{g Cu/g}$ Feuchtgewicht.

GRASHCHENKOV (1960) gibt für den Thalamus 5,6 $\mu\text{g Cu/g}$ Feuchtgewicht an; wir fanden ebenfalls Cu-Konzentrationen bis zu 5,5 $\mu\text{g/g}$ (rechts) und 8,94 $\mu\text{g/g}$ (links). Weiterhin finden sich vergleichbare Werte für Nucl. caudatus: GRASHCHENKOV ermittelte 6,4 $\mu\text{g Cu/g}$ Feuchtgewicht, wir einen Mittelwert von 4,71 $\mu\text{g Cu/g}$ Feuchtgewicht.

In Putamen, Pallidum und Kleinhirnrinde ist unser Kupferwert wie auch in der vorhandenen Literatur um ein geringes höher als für andere Regionen der grauen Substanz:

Putamen	5,31	$\mu\text{g/g}$	Feuchtgewicht
Pallidum	5,04	"	"
Cerebellum	5,31	"	"
Nucl. caudatus	4,71	"	"
Thalamus	3,74	"	"

Bei HARRISON (Tabelle 12) und ULE (Tabelle 15) werden der Topographie Nucleus caudatus allerdings höhere Cu-Konzentrationen zugeschrieben, wenn man diese in Relation mit den übrigen Werten setzt und sie schließlich mit den unseren vergleicht.

Die von uns genannten Daten über die Topographien mit den geringsten Cu-Konzentrationen, zum Beispiel nämlich die Rindenabschnitte, Thalamus, Pons und Corpus callosum entsprechen ebenfalls den von anderen Autoren gesetzten Zahlen (siehe Tabellen 12, 13, 14, 15).

Jedoch differieren unsere Werte der Region Corpora mamillaria mit denen von WARREN (Tabelle 1.), der in seinen Untersuchungen relativ wenig Cu für diese Region angibt. Wir dagegen finden in diesem Abschnitt die zweitgrößte Cu-Konzentration nach Locus coeruleus und noch vor der Substantia nigra.

Die Ergebnisse derjenigen Autoren, die ihre Cu-Bestimmungen an Trockenmaterial durchführten, wurden nicht zur Gegenüberstellung mit unseren Werten herangezogen. Denn zum einen liegt deren durch das Bestimmungsverfahren bedingte Zahlenniveau der Cu-Konzentrationen nicht mit dem unseren auf vergleichbarer Ebene, zum anderen lassen sich aus fettfreiem Untersuchungsgut gewonnene Werte nicht mit den Konzentrationen der von uns praktizierten Untersuchungsmethode vergleichen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Kupfer ist ein für den Menschen lebenswichtiges Spurenelement, das in seinen Verbindungen in höheren Konzentrationen jedoch toxisch sein kann. Die Ursachen pathologisch erhöhter Cu-Konzentrationen können aber nicht nur Kupferintoxikationen, sondern auch endogene Störungen sein wie zum Beispiel maligne Tumore, Leberzirrhose und Morbus Wilson.

Bei diesen Prozessen fungieren jeweils verschiedene Organe und biologische Substanzen als Kupferspeicher. Die Leber ist zum Beispiel solch ein wichtiger Ablagerungsort bei juveniler Zirrhose und bei Morbus Wilson. In letzterem Fall findet man postmortal außerdem noch deutlich erhöhte Cu-Konzentrationen im Gehirn dieser Patienten, das aber grundsätzlich sehr starke regionale Konzentrationsunterschiede aufweist.

Ist man bei der Klärung der Todesursache auf die differentialdiagnostische Klärung durch Bestimmung des Cu im Gehirn angewiesen, weil nämlich ein Verdacht auf Cu-Intoxikation besteht, aber ein Cu-Nachweis am asservierten Magen-Darminhalt nicht möglich ist, so sind genaue Kenntnisse über die normale Kupferkonzentration in den einzelnen Topographien des Gehirns Voraussetzung.

Diese Arbeit hatte zum Ziel, vorliegendes Datenmaterial durch die Ergebnisse eigener Untersuchungen zu ergänzen.

Zu Beginn der Arbeit wurden physiologische (Tabellen 1 - 5) und pathologische (Tabelle 6) Cu-Konzentrationen in Organen und Körperflüssigkeiten aufgezeigt, sodann die Konzentrationen nach Kupferintoxikationen (Tabellen 7 - 10) soweit sie in der Literatur zu finden waren. Das nächste Kapitel beschäftigte sich mit den in der Literatur genannten Normalwerten der Cu-Konzentrationen in den Abschnitten der grauen und der weißen Substanz des Gehirns (Tabellen 11 - 15).

Die eigenen Ergebnisse über die normale Cu-Konzentration im Gehirn wurden bei Untersuchungen von 10 Gehirnen von Fällen ohne bekannte Cu-Exposition gewonnen. Die Altersspanne des Untersuchungsgutes bewegt sich zwischen 19 und 82 Jahren. Von jedem Gehirn wurden nach gründlicher Reinigung mit deionisiertem Wasser 72 Proben entnommen, sofort gewogen und anschließend mit Schwefelsäure und Salpetersäure feucht verascht. Die Cu-Konzentrationen wurden mit einem Pulpolarographen bestimmt. Bei einer Standardabweichung von 0,64 um den Mittelwert von $M = 3,48 \text{ } \mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht beträgt der Variationskoeffizient dieser Methode $\pm 18,25 \%$.

Die Cu-Konzentrationen in der grauen Substanz sind deutlich höher als in der weißen. Besonders viel Cu enthalten Locus coeruleus ($14,72 \text{ } \mu\text{g/g}$), Subst. nigra ($9,21 \text{ } \mu\text{g/g}$), Corpora mammillaria ($9,41 \text{ } \mu\text{g/g}$) und Nucleus dentatus ($8,24 \text{ } \mu\text{g/g}$). Die geringsten Cu-Konzentrationen in der grauen Substanz finden sich in der frontalen ($3,32 \text{ } \mu\text{g/g}$) und temporalen ($3,68 \text{ } \mu\text{g/g}$) Rinde sowie im Thalamus ($3,74 \text{ } \mu\text{g/g}$). Die Cu-Konzentrationen von Putamen ($5,31 \text{ } \mu\text{g/g}$) Pallidum ($5,04 \text{ } \mu\text{g/g}$) und Kleinhirnrinde ($5,31 \text{ } \mu\text{g/g}$) sind höher als die von Caput n. caudatus ($4,71 \text{ } \mu\text{g/g}$) und dem eben erwähnten Thalamus.

Innerhalb der weißen Substanz weist das Kleinhirnmark den größten Cu-Wert auf (3,92 $\mu\text{g/g}$). Die Markregionen -okzipital (3,37 $\mu\text{g/g}$), -parietal (3,29 $\mu\text{g/g}$) und -temporal (3,29 $\mu\text{g/g}$) enthalten danach - ganz im Gegenteil zu den Rindenregionen - die nächst höheren Cu-Konzentrationen. Die niedrigste Cu-Konzentration ist im Pons enthalten (1,98 $\mu\text{g/g}$).

Eine einseitig höhere Cu-Konzentration in einer der beiden Gehirnhälften wurde nicht festgestellt, ebenso keine auffallenden Unterschiede in Gehirnen zwischen Männern und Frauen. Hierbei ist zu bedenken, daß das untersuchte Kollektiv zu klein war, um Aussagen über einen geschlechtsspezifischen Unterschied zu gestatten, oder Beziehungen zwischen Alter und Kupfergehalt aufzudecken.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

BEYER, W.

Eine spektralphotometrische Bestimmung von Kupfer in Serum, Harn und Faeces

Clin. Chim. Acta 38, 119 (1972)

BICKEL, H.

Die Wilson'sche Krankheit (hepatolentikuläre Degeneration)

Internist 7, 27 (1966)

BIESOLD, D., GÜNTHER, K.

Improved method for investigation of copper metabolism in patients with Wilson's disease using ^{64}Cu

Clin. Chim. Acta 42, 353 (1972)

BLOMFELD, J.

Copper contamination in exchange transfusions

Lancet I, 731 (1969)

BRANDT, G.

Zur Diagnose der abdominellen Form des Morbus Wilson

Dtsch. med. Wschr. 97, 2006 (1972)

BROCKHAUS, F. A.

Kupfer

Enzyklopädie, 17. völlig bearb. Auflg. Bd. X, 786 (1970)

Brockhaus Wiesbaden

BUTT, E.M., NUSSBAUM, R.E., GILLMOUR, T.C., DIDIO, S.L.

Trace metal patterns in disease states; II. Copper storage diseases, with consideration of juvenile cirrhosis, Wilson's disease, and hepatic copper of the newborn

J. Clin. Path. 30, 479 (1958)

CARTWRIGHT, G.E., WINTROBE, M.M.

Copper metabolism in normal subjects
Amer. J. Clin. Nutr. 14, 224 (1964)

CHUTTANI, H.K., CUPTA, P.S., GULATI, S., GUPTA, D.N.

Acute copper sulfate poisoning
Amer. J. Med. 39, 849 (1965)

COWELL, D.C.

Determination of urine and serum copper levels using
a single beam atomic absorption spectrophotometer
Med. Lab. Techn. 30, 133 (1973)

DANKS, D.M., CAMPBELL, P.E., STEVENS, B.J.,
MAYNE, V. CARTWRIGHT, E.

Menkes's Kinky Hair Syndrome: An inherited defect in
copper absorption with widespread effects
Pediatrics 50, 188 (1972)

EIGEN, J.

Zur Diagnose der Kupfervergiftung unter besonderer
Berücksichtigung der Literatur von 1956 - 1965
Dissertation, Erlangen (1966)

EVENSON, M.A., ANDERSON, C.Th.

Ultramicro analysis for copper, cadmium, and zinc in
human liver tissue by use of atomic absorption spectro-
photometry and the heated graphite tube atomizer
Clin. Chem. 21, 537 (1975)

FAIRBAKS, V.F.

Copper sulfate-induced hemolytic-anemia
Arch. Intern. Med. 120, 428 (1967)

FAZEKAS, I.G.

Tödliche Kupfersulfatvergiftung nach dem Genuß
besprengrter Weintrauben
Acta Med. Leg. Soc. XVII, 129 (1964)

FRIED, R., HOEFLMAYR, J.

Verbesserte klinisch-chemische Untersuchungsmethoden
zur Diagnose von Störungen des Kupferstoffwechsels
Med. Klin. 67, 200 (1972)

FRIEDEN, E.

The biochemistry of copper
Sci. Amer. 218, 103 (1968)

GELDMACHER-V. MALLINCKRODT, M., ZOBEL, A., SCHELLMANN, B.

Copper- and zinc- content of human brain tissue.
Paper held on the International Symposium on Clinical
Chemistry and Chemical Toxicology of Toxic
Metals Monte Carlo (1977)

GELDMACHER-V. MALLINCKRODT, M., KITTEL, H., OPITZ, O.

Akute tödliche Vergiftung mit Kupferoxychlorid
Arch. Kriminol. 143, 128 (1969)

GOLLAN, J.L., DAVIS, P.S., DELLER, D.J.

Copper content of human alimentary secretions
Clin. Biochem. 4, 42 (971)

GRASHCHENKOV, N.J., HEKHT, B.M.

Copper content of brain tissues in health
Experim. Neurol. 2, 573 (1960)

GREINER, A.C., CHAN, S.C., NICOLSON, G.A.

Human brain contents of calcium, copper, magnesium
and zinc in some neurological pathologies
Clin. Chim. Acta 64, 211 (1975)

GREINER, A.C., CHAN, S.C., NICOLSON, G.A.

Determination of calcium, copper, magnesium and zinc content of identical areas in human cerebral hemispheres of normals

Clin. Chim. Acta 61, 335 (1976)

GRUNAU, E.B.

Kupfer in der menschlichen Ernährung

Metall 24, 191 (1970)

HARRISON, W.W., NETSKY, M.G., BROWN, M.D.

Trace elements in human brain: Cu, Zn, Fe, Mg

Clin. Chim. Acta 21, 55 (1968)

HOLTZMAN, N.A., ELLIOTT, D.A., HELLER, R.H.

Copper intoxication - Report of a case with observations on Ceruloplasmin

New. Engl. J. Med. 275, 347 (1966)

JUN-BI TU, BLACKWELL, R.QU.

Studies on levels of penicillamine-induced cupriuresis in heterozygotes of Wilson's disease

Metabolism 16, 507 (1967)

KRÜGER, H.H.

Die kupferchelierende Wirkung von D-Penicillamin in der Langzeittherapie der progredient chronischen Polyarthrititis

Med. Klin. 65, 650 (1970)

LEESON, P.M., FOURMAN, P.

A disorder of copper metabolism treated with penicillamine in a patient with primary biliary cirrhosis and renal tubular acidosis

Amer. J. Med. 43, 620 (1967)

LEVI, A.J., SCHERLOCK, SH., SCHEUER, P.J., CUMINGS, J.N.

Presymptomatic Wilson's disease

Lancet II, 575 (1967)

MEI LING LEU, STRICKLAND, C.TH., YEH, S.J.

Tissue copper, zinc, and manganese levels in Wilson's disease: Studies with the use of neutron activation analysis

J. Lab. and Clin. Med. 77, 438 (1971)

MÖLLMANN, H., HENKE, G., ALFES, H.

Aktivierungsanalytische Cu-Bestimmung im Leberpunktat bei Morbus Wilson

Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 2, 647 (1969)

NOVOSEL, B., JELAVIĆ, N.

Polarographic determination of copper in human blood serum

Z. Anal. Chem. 278, 287 (1976)

PIRKE, K.M., STAMM, D.

Die Messung der Kupferausscheidung im Harn mit der Atomabsorptionsspektrophotometrie

Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 8, 449 (1970)

REED, G.B., BUTT, E.M., LANDING, B.H.

Copper in childhood liver disease

Arch. Path. 93, 249 (1972)

ROCHE-SICOT, J., BENHAMOU, J.-P.

Acute intravascular hemolysis and acute liver failure associated as a first manifestation of Wilson's disease

Annals Internal Med. 86, 301 (1977)

ROSENTHAL, R.W., BLACKBURN, A.

Higher copper concentrations in serum than in plasma
Clin. Chem. 20, 1233 (1974)

SALMON, M.A., WRIGHT, T.

Chronic Cu-poisoning presenting as Pink disease
Arch. Dis. Childh. 46, 108 (1971)

SCHETTLER, G.

Innere Medizin, 3.überarb. u. erw. Auflage Bd.II, 220
(1972)Thieme Stuttgart

SMALLWOOD, R.A., WILLIAMS, H.A., ROSENOER, V.M.,
SHERLOCK, S.

Liver-copper levels in liver disease
Lancet II, 1310 (1968)

SMEYERS-VERBEKE, J., DEFRISE-GUSSENHOVEN, E.,
EBINGER, G., LÖWENTHAL, A., MASSART, D.L.

Distribution of copper and zinc in human brain tissue
Clin. Chim. Acta 51, 309 (1974)

SUNDERMAN, F.W., ROSZEL, N.O.

Measurements of copper in biologic materials by atomic
absorption spectrometry
Amer. J. Clin. Path. 18, 286 (1967)

TIPTON, J.H., COOK, M.J.

Trace elements in human tissue
Part II. Adult subjects from the United States
Health Physics 2, 103 (1963)

ULE, G., VÖLKL, A., BERLET, H.

Spurenelemente im menschlichen Gehirn
II. Kupfer-, Zink-, Calcium- und Magnesiumkonzentra-
tion in 13 verschiedenen Hirnregionen während der
4. bis 8 Lebensdekade im Vergleich zum Hirneisen
Z. Neurol. 206, 117 (1974)

WARREN, P.J., EARL, C.J., THOMPSON, R.H.S.

The distribution of copper in human brain
J. Neurol. 83, 709 (1960)

WESCH, H., PRZUNTEK, H.

Morbus Wilson: Kupfertest klärt Erbanlage
Vortrag auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft
für Neurologie unter Mitwirkung der Deutschen Ge-
sellschaft für Orthopädie und Traumatologie,
Hamburg (1975)

WÖHLER, F., ARDEN, S.

Über den Kupfergehalt menschlicher Organe bei ver-
schiedenen Krankheitszuständen
Klin. Wschr. 41, 509 (1963)

WUYTS, L., SMEYERS-VERBEKE, J., MASSART, D.L.

Atom absorption spectrophotometry of copper and zinc
in human brain tissue - A critical investigation of
two digestion techniques
Clin. Chim. Acta 72, 405 (1976)

ZOBER, A., GELDMACHER-V. MALLINCKRODT, M.,
SCHELLMANN, B.

Akute tödliche Kupfervergiftung
Arch. Toxicol. 40, 263 (1978)

An dieser Stelle möchte ich Frau Professor Dr.Dr.M. Geldmacher- von Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, die außergewöhnliche Hilfsbereitschaft und den zu jeder Zeit so freundlich erteilten Rat recht herzlich danken.

Herrn Professor Dr. H.-B. Wuermeling, Vorstand des Instituts für Rechtsmedizin der Universität Erlangen - Nürnberg, danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Für die Präparation der Gehirnproben möchte ich Herrn Dr.B. Schellmann recht herzlich danken.

Auch sage ich Herrn Techn. Hauptsekretär O.Opitz für die technische Betreuung meinen besonderen Dank.

LEBENS LAUF

Ich, Folkmar Rost, wurde am 12.1.1950 in Nürnberg als zweiter von drei Söhnen des Ehepaares Dr. Sieghard und Klothilde Rost geboren.

Die Volksschule in Nürnberg-Eibach besuchte ich von 1956 bis 1960. Danach trat ich in das Adam-Kraft-Gymnasium in Schwabach ein. 1963 wechselte ich auf das Wolfram-von-Eschenbach-Gymnasium, an dem ich 1970 das Abitur bestand.

Ich verpflichtete mich als Freiwilliger für zwei Jahre Dienstzeit bei der Bundeswehr, aus der ich 1972 als Leutnant der Reserve schied.

Mein Studium in Zahnmedizin, das ich 1973 an der Universität Erlangen - Nürnberg aufnahm, beendete ich 1978 nach bestandenem Staatsexamen.

Im August 1975 heiratete ich die Pädagogik-Studentin Cornelia Bittner.

COPY-PRINT R. LEHMPFUHL
Marquardsenstr. 21 8520 Erlangen